

68 ✓
 (19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
 INSTITUT NATIONAL
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 PARIS

(11) N° de publication : 2 661 676

(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : 90 05528

(51) Int Cl⁵ : C 07 D 313/08, 311/68, 335/06; A 61 K 31/335, 31/35, 31/38, 31/17; C 07 C 275/30

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 02.05.90.

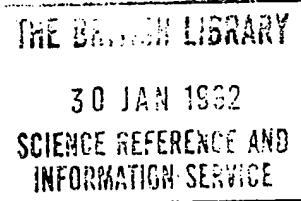
(71) Demandeur(s) : LIPHA, LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE — FR.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : 08.11.91 Bulletin 91/45.

(72) Inventeur(s) : Festal Didier, Nioche Jean-Yves et Dericprit Jacques.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche : Se reporter à la fin du présent fascicule.



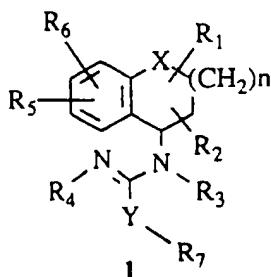
(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : L'Air Liquide.

(54) Dérivés d'amino benzocycloalcanes, procédés de préparation et médicaments les contenant.

(57) L'invention concerne des dérivés d'amino benzocycloalcanes de formule 1,



R₁ et R₂ représentent H, halogène, alkyle, alkoxy, ou l'un de R₃, R₄ représente cycloalkyle ou un hétérocycle ou phényle éventuellement substitués,

Y est O ou S

R₅ représente H ou alkyle,

sous réserve que lorsque X=O, n=2 et Y=O ou S, R₆ à R₈ n'aient pas les significations suivantes, pour R₆ et/ou R₇ : H, alkyle ou alkylène, pour R₈ : alkyle, pour R₉ : phényle mono-substitué par halo, alkyle ou alkoxy, pour R₁₀ : H avec R₆=H, 8-Cl ou 8-CF₃, ou pour R₈ : 7-alkyle ou 7-cycloalkyle avec R₉=H,

sous forme libre ou sous forme de sels pharmacologiquement acceptables ainsi que leurs formes tautomères, leurs procédés de préparation et application comme médicaments hypolipidémiants et antiathéromateux.

dans laquelle,

X représente O, S, CH₂,

n= 1 ou 2,

R₁ et R₂ représentent H, alkyle, ou forment ensemble une chaîne -(CH₂)_n - ou l'un d'eux représente phényle éventuellement substitué et l'autre H,

R₃ représente alkyle éventuellement substitué en position oméga,

R₄ désigne un radical phényle ou un hétérocycle le cas échéant substitués,

D. Reitz

Serial No. 09/037,308

Filed 03/09/98

Our File No. SRL 6069

Ref No. 31

FR 2 661 676 - A1



La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'amino benzocycloalcanes, les procédés de préparation de ces composés, les compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation comme médicaments notamment dans le traitement des hyperlipidémies, de l'athérosclérose et des complications neurologiques liées au diabète.

On sait que les dépôts lipidiques, notamment les dépôts de cholestérol dans les vaisseaux sont à l'origine de la formation de plaques d'athérome qui sont cause de maladies cardiovasculaires variées ; plus précisément l'athérome est une forme d'athérosclérose caractérisée par une accumulation excessive de lipides en particulier d'esters du cholestérol dans la paroi des vaisseaux ; on a récemment trouvé qu'une enzyme, l'Acyl Coenzyme A Cholestéryl Acyl Transférase (A.C.A.T.) était responsable de l'estérification du cholestérol, et mis en évidence une corrélation entre l'augmentation de l'activité de cette enzyme et l'accumulation d'esters du cholestérol dans la paroi vasculaire ; on sait aussi que le cholestérol alimentaire est absorbé sous forme libre puis est estérifié par l'A.C.A.T. intestinale pour être libéré dans la circulation sanguine sous forme de VLDL et / ou de chylomicrons.

Par ailleurs on sait que l'enzyme aldose réductase est à l'origine, dans le diabète, de complications neuro-vasculaires variées.

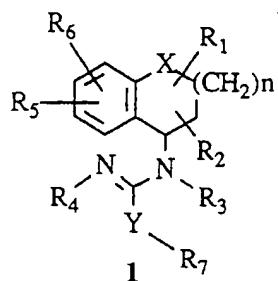
On a cherché à mettre au point des produits inhibiteurs de l'A.C.A.T., capables d'empêcher l'absorption intestinale du cholestérol alimentaire et biliaire et de s'opposer aux dépôts d'esters du cholestérol dans la paroi des vaisseaux.

Cette recherche d'inhibiteurs de l'A.C.A.T. a conduit les inventeurs à élaborer une nouvelle famille d'urées, de thiourées et d'isothiourées dérivées d'amino benzocycloalcanes et à trouver que ces produits, de manière inattendue, manifestent une puissante activité inhibitrice de l'A.C.A.T. aortique associée à un effet antihyperlipidémiant intense sur différentes espèces animales ; de plus il s'avère aussi qu'une majorité de ces composés sont capables d'inhiber l'aldose réductase.

Ces propriétés des composés de l'invention les rendent particulièrement utiles pour le traitement des hyperlipidémies et des troubles neuro-vasculaires consécutifs à la maladie diabétique, d'autant plus que chez l'homme ces deux pathologies se trouvent très souvent associées.

L'invention concerne plus particulièrement les composés de formule 1,

5



dans laquelle,

X représente un atome d'oxygène ou de soufre ou le radical $\text{CH}_2\cdot$,

n peut prendre les valeurs 1 ou 2,

10

chacun des radicaux R_1 et R_2 représente indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle, lorsqu'ils sont géminés les radicaux R_1 et R_2 peuvent aussi former ensemble une chaîne alkylène : $-(\text{CH}_2)_m-$ dans laquelle m peut prendre les valeurs 4 ou 5, ou l'un des radicaux R_1 et R_2 a les significations qui viennent d'être définies et l'autre désigne un radical phényle éventuellement substitué par deux substituants au plus qui peuvent chacun désigner indépendamment un atome d'halogène ou un radical alkyle,

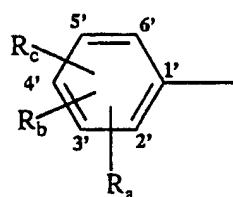
15

R_3 désigne un radical alkyle linéaire de 1 à 12 atomes de carbone, qui lorsqu'il comprend de 1 à 4 atomes de carbone peut éventuellement être substitué en position oméga par des radicaux alkoxy, alkylthio, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, cycloalkyle, morpholino, pipéridino ou benzyle lequel peut être éventuellement substitué par un ou deux atomes d'halogène ou radicaux alkyle ou alkoxy ; lorsqu'il comprend de 3 à 7 atomes de carbone, R_3 peut éventuellement contenir une double liaison,

20

R_4 désigne les radicaux naphtyl-1 ou -2 ou un radical hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons et à 1 ou 2 hétéroatomes éventuellement fusionné avec un cycle benzénique, et le cas échéant substitué par un atome d'halogène ou par un radical alkyle, R_4 peut aussi désigner un radical phényle de formule,

30



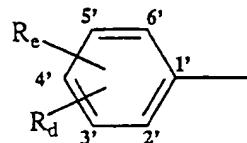
35

dans laquelle, chacun des substituants R_a , R_b , R_c peut indépendamment représenter l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical alkyle ou alkoxy, ou deux des substituants R_a , R_b , R_c peuvent avoir les significations qui viennent d'être définies et le troisième représente un radical N,N-dialkylamino ou le groupe trifluorométhyle, ou

deux des substituants R_a , R_b , R_c forment ensemble une chaîne alkylène de 3 à 5 atomes de carbone dont l'un d'eux peut éventuellement être remplacé par un atome de soufre ou d'oxygène,

5 chacun des substituants R_5 et R_6 peut indépendamment représenter l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, ou des radicaux alkyle ou alkoxy ou l'un des substituants R_5 et R_6 peut avoir les significations qui viennent d'être définies et l'autre représente un radical cycloalkyle, un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons et à 1 ou 2 hétéroatomes éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un radical alkyle ou alkoxy, ou désigne un radical de formule,

10



15 dans laquelle chacun des substituants R_d et R_e peut indépendamment représenter l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou des radicaux alkyle ou alkoxy, ou l'un d'eux désigne le radical trifluorométhyle et l'autre l'hydrogène, R_d et R_e peuvent aussi former ensemble une chaîne alkylène de 3 à 5 atomes de carbone dont l'un d'eux peut éventuellement être remplacé par un atome de soufre ou d'oxygène,

20 Y représente les atomes d'oxygène ou de soufre,

R₇ désigne l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

ainsi que leurs sels notamment leurs sels pharmacologiquement acceptables.

25 Sous réserve que lorsque X représente un atome d'oxygène, n=2, et Y représente un atome d'oxygène ou de soufre, chacun des substituants R_1 à R_7 n'aient pas les significations suivantes :

- R_1 et R_2 : hydrogène, alkyle de C_1 à C_4 , et lorsqu'ils sont géminés, une chaîne alkylène $-(CH_2)_m-$ avec $m=4$ ou 5,

- R_3 : alkyle,

- R_4 : un groupement phényle monosubstitué par un atome d'halogène, un radical alkyle ou alkoxy,

- R_5 et R_6 : hydrogène

- ou R_5 : hydrogène et R_6 en position -8 : Cl ou CF_3 ,

- ou R_5 en position -7 : alkyle ou cycloalkyle et R_6 : hydrogène.

30 Par le terme "halogène" on entend plus précisément le brome, le chlore ou le fluor.

35 Par le terme "alkyle" on entend un enchaînement hydrocarboné, sauf précisions contraires, saturé, linéaire ou ramifié dérivé de l'alcane correspondant par suppression

d'un atome d'hydrogène et comprenant plus particulièrement de 1 à 4 atomes de carbone comme par exemple : méthyle, éthyle, propyle, butyle, isopropyle ou tertiobutyle.

5 Par "alkoxy" ou "alkylthio" on entend un enchaînement alkyle tel que défini ci-dessus lié à la molécule parent par un atome d'oxygène ou de soufre tel que méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, tertiobutoxy, méthylthio, éthylthio, propylthio ou isopropylthio.

10 Le terme "cycloalkyle" caractérise un enchaînement hydrocarboné saturé, cyclique, dérivé d'un cyclane tel que le cyclopropane, le cyclopentane, le cyclohexane ou le cycloheptane, par suppression d'un atome d'hydrogène.

15 Par le terme "N-alkylamino" on entend un atome d'azote substitué par l'atome d'hydrogène et par un radical alkyle tel que défini ci-dessus contenant plus particulièrement de 1 à 3 atomes de carbone, notamment les radicaux alkyles linéaires tels que : méthyle, éthyle ou propyle, la valence libre de l'atome d'azote étant utilisée pour établir la liaison avec la molécule parent.

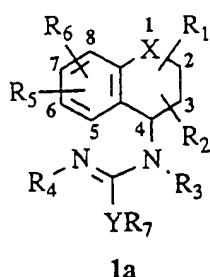
20 Le terme "N,N-dialkylamino" définit un enchaînement comprenant un atome d'azote substitué par deux radicaux alkyles tels que définis ci-dessus notamment deux radicaux alkyles linéaires et semblables contenant plus particulièrement de 1 à 3 atomes de carbone, la valence libre de l'azote étant utilisée pour établir la liaison avec la molécule parent.

25 Par "radical hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons et à 1 ou 2 hétéroatomes", on entend un radical dérivé, par suppression d'un atome d'hydrogène, d'un cycle à 5 ou 6 chaînons de degré d'insaturation maximal et contenant un ou deux hétéroéléments choisis parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote comme par exemple les cycles thiophène, furanne, pyrrole, pyridine, thiazole, isothiazole, oxazole, isoxazole, imidazole, pyrimidine ou pyrazine, notamment les radicaux thiényl- ou furyl-2 ou -3, pyrrolyl-1, oxazolyl, thiazolyl- ou imidazolyl-2, -4 ou -5, isoxazolyl- ou isothiazolyl-3, -4 ou -5, pyridyl-2, -3 ou -4, pyrimidyl-2 ou pyrazinyl-2 ou -3 ; on entend par "éventuellement fusionné avec un noyau benzénique" les radicaux dérivés par suppression d'un atome d'hydrogène aux bicycles résultant de la fusion des hétérocycles sus-nommés avec le benzène tels que les cycles benzothiophène, benzofuranne, indole, benzimidazole, quinoléine, isoquinoléine, quinoxaline ou quinazoline en particulier, les radicaux benzo(b) thiényl- ou benzo(b) furyl-5 ou -6, indolyl-2,-3,-5 ou -6, benzimidazolyl-2,-5 ou -6, quinolyl-2,-3,-4,-5,-6 ou -7, isoquinolyl-1,-3,-4,-6 ou -7, quinoxalyl-2,-3,-6 ou -7, ou quinazolyl -2,-4,-6 ou -7.

30 35 Le terme "position oméga" désigne l'atome de carbone terminal du radical alkyle considéré.

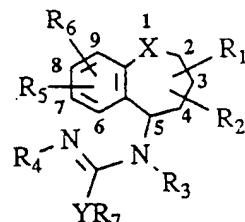
Selon la valeur de n, les composés de formule 1 peuvent être divisés en deux sous-groupes de formules 1a et 1b, numérotées pour permettre une meilleure compréhension de l'invention et à titre d'exemple uniquement comme indiqué :

5



10

1a



1b

dans lesquelles, X, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, Y et R₇ ont les significations déjà définies.

15 Suivant une forme préférée de l'invention, celle-ci a pour objet les composés de formule 1a respectivement 1b dans lesquelles les substituants R₁ et R₂ sont identiques et représentent les atomes d'hydrogène ou des radicaux alkyles géminés en position -2 ou -3 respectivement -2, -3 ou -4, les substituants R₅ et R₆ sont situés en position -7, -8 ou -9, et le substituant R₇ désigne l'atome d'hydrogène.

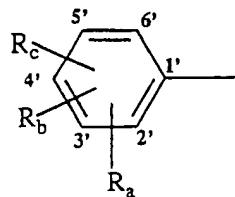
20 Des significations particulières du substituant R₃ sont à titre d'exemple uniquement,

- lorsqu'il représente un radical alkyle de 5 à 8 atomes de carbone : n.pentyle, n.hexyle, n.heptyle, n.octyle, n.nonyle,
- lorsqu'il représente un radical alkyle substitué en position oméga par un radical alkoxy de 1 à 4 atomes de carbone : n.propyloxy-3-propyle ou n.butyloxy-3-propyle,
- lorsqu'il représente un radical alkyle substitué en position oméga par un radical N,N-dialkylamino de 1 à 3 atomes de carbone : N,N-diéthylamino-3-propyle,
- lorsqu'il représente un radical alkyle substitué en position oméga par un radical cycloalkyle : cyclopentyl-2-éthyle ou cyclohexyl-3-propyle,
- lorsqu'il représente un radical cycloalkyle : cyclohexyle ou cycloheptyle.
- lorsqu'il représente un radical alkyle avec une double liaison : hénène-5-yl, heptène-5-yl et octène-5-yl.

30 Des significations particulières du substituant R₄ lorsqu'il représente un radical hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons et à 1 ou 2 hétéroatomes sont à titre d'exemple uniquement: furyl-, thiényl- pyrazinyl- ou oxazolyl-2, pyridyl-2, -3 ou -4, pyrimidyl-2 ou -4, quinolyl-3, -5 ou -6 ou isoquinolyl-5.

35 R₄ désignant un radical de formule,

5



des significations particulières de chacun des substituants R_a, R_b et R_c sont à titre d'exemple uniquement,

- lorsqu'il représente un radical alkyle : méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle,
- lorsqu'il représente un atome d'halogène : chlore ou fluor,
- 10 - lorsqu'il représente un radical alkoxy : méthoxy,
- lorsqu'il représente un radical N,N-dialkylamino : N,N-diméthylamino.

10

Des agencements appropriés spécifiques des substituants R_a, R_b, R_c sont par exemple réalisés lorsqu'ils représentent un radical méthyle ou éthyle en position -2', -3' ou -4' et deux atomes d'hydrogène, deux radicaux méthyles en position -2' et en position -3', -4', -5' ou -6' et l'atome d'hydrogène, un radical méthyle ou éthyle en position -2' ou -4', un atome de fluor en position -4' ou -2' et l'atome d'hydrogène, deux atomes de chlore en position -2' et -3' et l'atome d'hydrogène, un atome de fluor en position -2', un atome de fluor en position -3', -4', -5' ou -6' et l'atome d'hydrogène, trois atomes de fluor en position -2', -4' et -6', le radical méthoxy en position -2' ou -4' et deux atomes d'hydrogène.

20

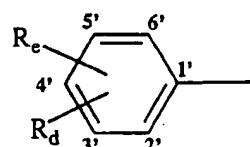
Des significations particulières des substituants R₅ et R₆ sont à titre d'exemple uniquement,

- lorsqu'il représente un halogène : chlore, brome ou fluor,
- lorsqu'il représente un radical alkyle : méthyle, éthyle, propyle, butyle, isopropyle ou tertiobutyle,
- 25 - lorsqu'il représente un radical alkoxy : méthoxy ou éthoxy,
- lorsqu'il représente un radical cycloalkyle : cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle,
- lorsqu'il représente un radical hétérocyclique : furyl-3, thiényl- ou pyrrolyl-2 ou -3, pyridyl-2, -3 ou -4 ou pyrimidyl-2 ou -5.

30

L'un des substituants R₅ et R₆ désignant un radical de formule,

35



des significations particulières de chacun des substituants R_d et R_e sont à titre d'exemples uniquement :

- lorsqu'il représente un atome d'halogène : chlore ou fluor,
- lorsqu'il représente un radical alkyle : méthyle,
- lorsqu'il représente un radical alkoxy : méthoxy.

5

Des agencements appropriés spécifiques des substituants R_5 et R_6 des composés de formule 1a respectivement 1b sont par exemple réalisés lorsqu'ils représentent le radical phényle, chloro-4'-phényle, fluoro-4'-phényle, méthyl-4'-phényle, ou méthoxy-4'-phényle en position -6, -7 ou -8 respectivement en position -7, -8 ou -9 et 10 un atome d'hydrogène, le radical difluoro-3',4'-phényle ou fluoro-4'-méthyl-3'-phényle en position -7 respectivement -8 et un atome d'hydrogène.

10

Des significations particulières du substituant R_7 sont à titre d'exemple uniquement, lorsqu'il représente un radical alkyle : méthyle ou éthyle.

15

Des groupes spécifiques de composés de l'invention qui sont préférés comprennent les composés de formule 1 dans laquelle :

A) X désigne un atome d'oxygène ou de soufre, $n=1$ ou 2, R_1 et R_2 désignent chacun un atome d'hydrogène, R_3 désigne un radical alkyle linéaire de 5 à 8 atomes de carbone, éventuellement monoinsaturé ou un radical alkoxyalkyle tel que défini précédemment, Y est l'atome d'oxygène et R_7 représente l'atome d'hydrogène.

20

B) X, R_1 , R_2 , R_3 , Y et R_7 ont les significations immédiatement définies ci-dessus en A), R_4 représente un radical phényle substitué en position -2' ou -4' par un radical alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ou par un atome de chlore ou de fluor et R_5 désigne un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone ou cycloalkyle en position -7 lorsque $n=1$ ou en position -8 lorsque $n=2$ et R_6 représente l'hydrogène.

25

C) X, n , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , Y et R_7 ont les significations immédiatement définies ci-dessus en B), et R_5 désigne un atome d'halogène en position -6 ou -7 lorsque $n=1$ et en position -7 ou -8 lorsque $n=2$.

30

D) X, n , R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , Y et R_7 ont les significations définies en B) R_4 désigne un radical phényle substitué en position -2' et -4' ou en position -2' et -3' par un radical alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ou par un atome de chlore ou de fluor et R_5 désigne un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone en position -6 ou -7 lorsque $n=1$ ou en position -7 ou -8 lorsque $n=2$.

35

E) X, n , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , Y et R_7 ont les significations définies en D) et R_5 désigne un atome d'halogène en position -6 ou -7 lorsque $n=1$ et en position -7 ou -8 lorsque $n=2$

F) X, n , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Y et R_7 ont les significations définies dans l'un des deux groupes B) et D) ci-dessus, R_5 et R_6 désignent chacun un atome de chlore ou de fluor

ou un radical alkyle en position -6 et -7 ou en position -7 et -8 lorsque n = 1 et en position -7 et -8 ou en position -8 et -9 lorsque n=2

5 G) X, n, R₁, R₂, R₃, R₄, Y et R₇ ont les significations définies ci-dessus dans l'un des groupes B) ou D), R₅ désigne les radicaux : phényle, thiényle -2 ou -3, fluoro-3, fluoro-4- ou difluoro-3,4-phényle en position -7 lorsque n = 1 ou en position -8 lorsque n = 2 et R₆ représente l'hydrogène.

10 H) Des groupes spécifiques de composés de l'invention tout particulièrement préférés comprennent les composés de formule 1 des groupes A) à G) définis ci-dessus pour lesquels X représente l'atome d'oxygène et n = 2.

15 Chaque composé de formule 1 renferme au moins un centre d'asymétrie qui est l'atome de carbone noté 4 selon la formule 1a ou 5 selon la formule 1b ; il en résulte que chaque composé répondant à la formule 1 peut exister sous forme d'au moins deux stéréoisomères R et S ou sous forme de leur racémate R-S ; tous ces isomères font également partie de l'invention.

20 Les composés de formule 1 peuvent renfermer plus d'un centre d'asymétrie notamment lorsque les substituants R₁ et R₂ sont différents, ce qui génère des diastéréoisomères, énantiomères et racémates supplémentaires, qui font aussi partie de l'invention.

25 Il entre dans la compétence normale du spécialiste d'isoler ou de synthétiser une forme optiquement active d'un composé de formule 1, par exemple par dédoublement d'un racémate ou par synthèse au départ d'un composé optiquement actif et de déterminer les propriétés biologiques des isomères ainsi isolés suivant les essais décrits ci-après.

30 Les composés de formule 1 dans laquelle le substituant R₇ désigne l'atome d'hydrogène peuvent exister sous au moins deux formes tautomères qui font également partie de l'invention.

35 Les composés de formule 1, dans laquelle le substituant R₇ représente un atome d'hydrogène, peuvent exister sous forme de sels pharmacologiquement acceptables tels que les sels de métaux alcalins ou alcalino-terreux comme par exemple le sodium ou le potassium ; tous ces sels pharmacologiquement acceptables font aussi partie de l'invention.

Les composés de formule 1 dans laquelle le substituant R₇ représente des radicaux alkyles tels que définis précédemment peuvent exister sous forme de sels d'oniums qui font aussi partie de l'invention.

35 Comme composés spécifiques de l'invention on peut citer, à titre d'exemple uniquement, les composés suivants dont les formules développées figurent sur les dessins annexés : .

Composé n°1 : N₁-(difluoro-2,4-phényl)-N₂-n.heptyl-N₂-(tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5) urée.

Composé n°2 : N₁-n.heptyl-N₂-phényl-N₁-(tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5) urée.

5 Composé n°3 : N₁-n.dodécyl-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-(tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5) urée.

Composé n°4 : N₁-(difluoro-2,4-phényl)-N₂-n.heptyl-N₂-(dihydro-3,4-2H-benzothiopyrannyl-4) urée.

10 Composé n°5 : N₁-(difluoro-2,4-phényl)-N₂-n.heptyl-N₂-(tétrahydro-2,3,4,5-méthoxy-8-benzoxépine-1-yl-5) urée.

Composé n°6 : N₁-(chloro-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.heptyl urée.

15 Composé n°7 : N₁-(dichloro-2,4-phényl)-N₂-n.heptyl-N₁-(tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5) urée.

Composé n°8 : N₁-(difluoro-2,4-phényl)-N₂-n.heptyl-N₂-(dihydro-3,4-2H-benzo (b) pyrannyl-4) urée.

20 Composé n°9 : N₁-(difluoro-2,4-phényl)-N₂-(tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-n.propyl urée.

Composé n°10 : N₁-(tertiobutyl-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₁-n.heptyl-N₂-(difluoro-2,4-phényl) urée.

25 Composé n°11 : N₁-(difluoro-2,4-phényl)-N₂-n.heptyl-N₂-(tétrahydro-2,3,4,5-1H-benzocycloheptanyl-5) urée.

Composé n°12 : N₁-(fluoro-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.heptyl urée.

30 Composé n°13 : N₁-(difluoro-2,4-phényl)-N₂-n.heptyl-N₂-(dihydro-3,4-spiro(2H-benzo(b) pyranne-2 : 1'-cyclopentane)-yl-4) urée.

Composé n°14 : N₁-(fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.heptyl urée.

Composé n°15 : N₁-(difluoro-2,4-phényl)-N₂-n.heptyl-N₂-(tétrahydro-2,3,4,5-méthyl-8-benzoxépine-1-yl-5) urée.

35 Composé n°16 : N₁-(difluoro-2,4-phényl)-N₂-n.heptyl-N₂-(tétrahydro-2,3,4,5-benzothiépine-1-yl-5) urée.

Composé n°17 : N₁-(tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₁-n.heptyl-N₂-(pyridyl-3) urée.

Composé n°18 : N₁-(chloro-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(fluoro-2-phényl)-N₁-n.heptyl urée.

5 . Composé n°19 : N₁-(chloro-7-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.heptyl urée.

10 . Composé n°20 : N₁-(bromo-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₁-n.heptyl-N₂-(difluoro-2,4-phényl) urée.

15 . Composé n°21 : N₁-(chloro-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₁-n.heptyl-N₂-(fluoro-4-phényl) urée.

20 . Composé n°22 : N₁-(chloro-9-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₁-n.heptyl-N₂-(difluoro-2,4-phényl) urée.

25 . Composé n°23 : N₁-(fluoro-7-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4 phényl)-N₁-n.heptyl urée.

30 . Composé n°24 : N₁-((fluoro-3-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.heptyl urée.

35 . Composé n°25 : N₁-(difluoro-2,4-phényl)-N₂-(phényl-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-n.heptyl urée.

40 . Composé n°26 : N₁-((chloro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.heptyl urée.

45 . Composé n°27 : N₁-(difluoro-2,4-phényl)-N₂-(tétrahydro-2,3,4,5-(méthyl-4-phényl)-8-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-n.heptyl urée.

50 . Composé n°28 : N₁-(difluoro-2,4-phényl)-N₂-(tétrahydro-2,3,4,5-(méthoxy-4-phényl)-8-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-n.heptyl urée.

55 . Composé n°29 : N₁-((fluoro-4-phényl)-7-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.heptyl urée.

60 . Composé n°30 : N₁-(difluoro-2,4-phényl)-N₂-n.heptyl-N₂-(tétrahydro-2,3,4,5-(thiénil-2)-8-benzoxépine-1-yl-5) urée.

65 . Composé n°31 : N₁-((fluoro-4-phényl)-7-dihydro-3,4-2H-benzo(b)pyrannyl-4)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.heptyl urée.

70 . Composé n°32 : N₁-(difluoro-2,4-phényl)-N₂-((difluoro-3,4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-n.heptyl urée.

75 . Composé n°33 : N₁-n.heptyl-N₂-(méthoxy-3-phényl)-N₁-(tétrahydro-2,3,4,5-phényl-8-benzoxépine-1-yl-5) urée.

80 . Composé n°34 : N₁-(tertiobutyl-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₁-n.heptyl-N₂-(méthoxy-2-phényl) urée.

85 . Composé n°35 : N₁-(tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₁-n.heptyl-N₂-(naphtyl-1) urée.

90 . Composé n°36 : N₁-(tétrahydro-2,3,4,5-méthyl-8-benzoxépine-1-yl-5)-N₁-n.heptyl-N₂-(méthyl-2-phényl) urée.

- . Composé n°37 : N₁-(bromo-4-phényl)-N₂-((fluoro-3-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-n.heptyl urée.
- . Composé n°38 : N₁-(dichloro-3,4-phényl)-N₂-((fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-n.heptyl urée.
- 5 . Composé n°39 : N₁-(chloro-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-(pipéridino-2-éthyl) urée.
- . Composé n°40 : N₁-((fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₁-n.heptyl-N₂-(diisopropyl-2,6-phényl) urée.
- 10 . Composé n°41 : N₁-(difluoro-2,4-phényl)-N₂-n.heptyl-N₂-((naphtyl-1)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5) urée.
- . Composé n°42 : N₁-((fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.octyl urée.
- . Composé n°43 : N₁-((fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.hexyl urée.
- 15 . Composé n°44 : N₁-((fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-(méthyl-1-heptyl) urée -(diastéréoisomère A).
- . Composé n°45 : N₁-((fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-(méthyl-1-heptyl) urée -(diastéréoisomère B).
- 20 . Composé n°46 : N₁-((fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.pentyl urée.
- . Composé n°47 : N₁-(difluoro-2,4-phényl)-N₂-n.heptyl-N₂-(tétrahydro-2,3,4,5-diméthyl-8,9-benzoxépine-1-yl-5) urée.
- . Composé n°48 : N₁-(N,N-diéthylamino-3-propyl)-N₁-(fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl) urée.
- 25 . Composé n°49 : N₁-((fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.nonyl urée.
- . Composé n°50 : N₁-(difluoro-2,4-phényl)-N₂-(trifluorométhyl-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-n.heptyl urée.
- 30 . Composé n°51 : N₁-((tertiobutyl-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.heptyl urée.
- . Composé n°52 : N₁-((fluoro-4-méthyl-3-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.heptyl urée.
- . Composé n°53 : N₁-((fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-(morpholino-3-propyl) urée.
- 35 . Composé n°54 : N₁-(dichloro-7,8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.heptyl urée.

. Composé n°55 : N₁-(chloro-8-n.heptylamino-6-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.heptylurée.

. Composé n°56 : N₁-((fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₁-n.heptyl-N₂-(méthyl-2-phényl) urée.

5 . Composé n°57 : N₁-(tertiobutyl-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₁-n.heptyl-N₂-(méthyl-2-phényl) urée.

. Composé n°58 : N₁-(tétrahydro-2,3,4,5-méthyl-8-benzoxépine-1-yl-5)-N₁-n.heptyl-N₂-(méthyl-3-phényl) urée.

10 . Composé n°59 : N₁-(éthyl-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₁-n.heptyl-N₂-(méthyl-2-phényl) urée.

. Composé n°60 : N₁-(éthyl-2-phényl)-N₂-(tétrahydro-2,3,4,5-méthyl-8-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-n.heptyl urée.

. Composé n°61 : N₁-(tétrahydro-2,3,4,5-méthyl-8-benzoxépine-1-yl-5)-N₁-n.heptyl-N₂-(méthyl-4-phényl) urée.

15 . Composé n°62 : N₁-(cyclohexyl)-N₂-(tétrahydro-2,3,4,5-méthyl-8-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-n.heptyl urée.

. Composé n°63 : N₁-n.heptyl-N₂-(tétrahydro-2,3,4,5-méthyl-8-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(diméthyl-2,6-phényl) urée.

. Composé n°64 : N₁-(n.butyloxy-3-propyl)-N₁-((fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl) urée.

20 . Composé n°65 : N₁-(trifluorométhyl-2-phényl)-N₂-(n.heptyl-N₂-tétrahydro-2,3,4,5-méthyl-8-benzoxépine-1-yl-5) urée.

. Composé n°66 : N₁-((fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-diméthyl-3,3-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.heptyl urée.

25 . Composé n°67 : N₁-((fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-(n.propyl-oxy-3-propyl) urée.

. Composé n°68 : N₁-n.heptyl-N₁-(tétrahydro-2,3,4,5-méthyl-8-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(méthyl-2-phényl) thiourée.

. Composé n°69 : N₁-((fluoro-4-phényl)-9-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.heptyl urée.

30 . Composé n°70 : N₁-benzyl-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-(tétrahydro-2,3,4,5-méthyl-8-benzoxépine-1-yl-5) urée.

. Composé n°71 : N₁-(cyclohexyl-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.heptyl urée.

35 . Composé n°72 : N₁-((fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.heptyl thiourée.

- . Composé n°73 : N₁-benzyl-N₂-(méthyl-2-phényl)-N₁-(tétrahydro-2,3,4,5-méthyl-8-benzoxépine-1-yl-5) urée.
- . Composé n°74 : N₁-(difluoro-2,4-phényl)-N₂-n.heptyl-N₂-(tétrahydro-2,3,4,5-phényl-3-benzoxépine-1-yl-5) urée.
- 5 . Composé n°75 : N₁-n.heptyl-N₁-(tétrahydro-2,3,4,5-phényl-3-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(méthyl-2-phényl) urée.
- . Composé n°76 : N₁-(difluoro-2,4-phényl)-N₂-n.heptyl-N₂-(dihydro-3,4-diméthyl-2,2 benzo (b) pyrannyl-4) urée.
- 10 . Composé n°77 : N₁-((fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(fluoro-2-phényl)-N₁-n.heptyl urée.
- . Composé n°78 : N₁-((fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.heptyl urée.
- 15 . Composé n°79 : N₁-n.heptyl-N₁-(dihydro-3,4-méthyl-7-2H-benzo (b) pyrannyl-4)-N₂-(méthyl-2-phényl) urée.
- . Composé n°80 : N₁-((fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzothiépine-1-yl-5)-N₁-n.heptyl-N₂-(méthyl-2-phényl) urée.
- 20 . Composé n°81 : N₁-n.heptyl-N₁-(méthyl-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzothiépine-1-yl-5)-N₂-(méthyl-2-phényl) urée.
- . Composé n°82 : N₁-n.heptyl-N₁-(tétrahydro-2,3,4,5-méthyl-8-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(méthyl-2-phényl)-S-méthyl isothiourée.
- 25 . Composé n°83 : N₁-(difluoro-2,4-phényl)-N₂-n.heptyl-N₂-(tétrahydro-2,3,4,5-méthyl-8-benzothiépine-1-yl-5) urée.
- . Composé n°84 : N₁-((fluoro-4-phényl)-6-tétrahydro-1,2,3,4-naphtyl-1)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.heptyl urée.
- 30 . Composé n°85 : N₁-((fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-cycloheptyl urée.
- . Composé n°86 : N₁-((fluoro-4-phényl)-7-dihydro-3,4-2H-benzothiopyrannyl-4)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁ n.heptyl urée.
- . Composé n°87 : N₁-((fluoro-4-phényl)-7-dihydro-3,4-2H-benzothiopyrannyl-4)-N₁-n.heptyl-N₂-(méthyl-2-phényl) urée.
- 35 . Composé n°88 : N₁-((fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.heptyl-S-méthyl isothiourée.

L'invention concerne aussi les procédés de préparation des composés de formule 1, caractérisés en ce qu'ils comportent comme l'illustre le schéma 1 ci-après au moins,

35 a) la réaction d'un composé cétonique de formule générale 4 dans laquelle X, n, R₁, R₂, R₅ et R₆ ont les significations générales ou particulières déjà définies, avec une amine appropriée de formule R₃NH₂, dans laquelle R₃ a les significations générales ou

particulières déjà définies,

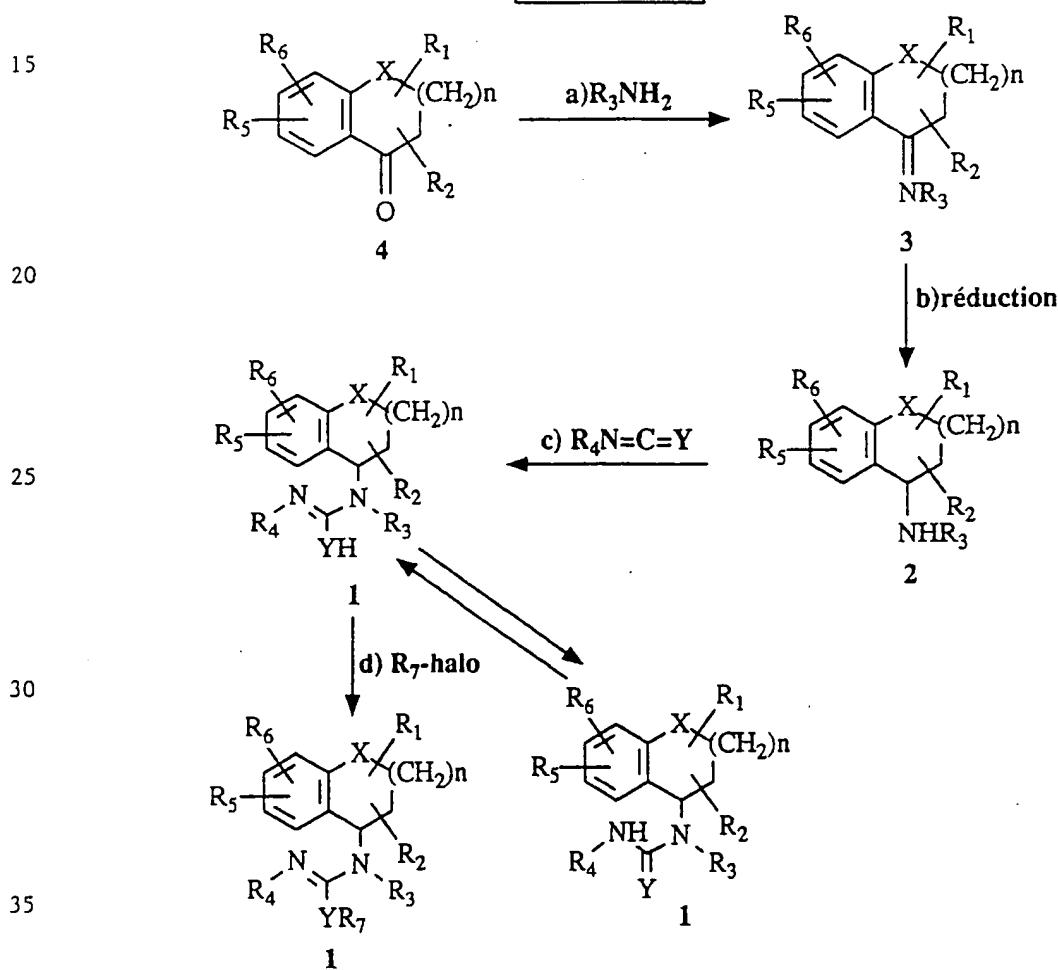
b) la réduction d'une imine de formule générale 3 dans laquelle X, n, R₁, R₂, R₃, R₅ et R₆ ont les significations générales ou particulières déjà définies,

c) la condensation d'un isocyanate ou d'un isothiocyanate approprié sur une amine de formule générale 2 dans laquelle X, n, R₁, R₂, R₃, R₅ et R₆ ont les significations générales ou particulières déjà définies,

et le cas échéant,

d) l'alkylation par un halogénure (chlorure, bromure ou iodure) d'alkyle approprié des composés de formule 1 dans laquelle X, n, R₁, R₂, R₃, R₄, R₆ et Y ont les significations générales ou particulières définies précédemment et R₇ désigne l'atome d'hydrogène.

SCHEMA 1



La réaction selon a) est effectuée au sein d'un solvant ou d'un mélange de solvants, inerte vis à vis des réactifs et non miscible à l'eau, de point d'ébullition de préférence supérieur à 100°C, à cet effet on peut utiliser notamment des hydrocarbures aromatiques en particulier des alkylbenzènes comme le toluène ou le xylène, et le cas échéant on ajoutera un agent déshydratant minéral ou organique, les acides minéraux comme l'acide sulfurique ou phosphorique ou les acides sulfoniques organiques comme l'acide paratoluène sulfonique par exemple conviennent particulièrement bien pour cette fonction ; on opère de préférence à la température de reflux du solvant ou du mélange de solvants utilisés.

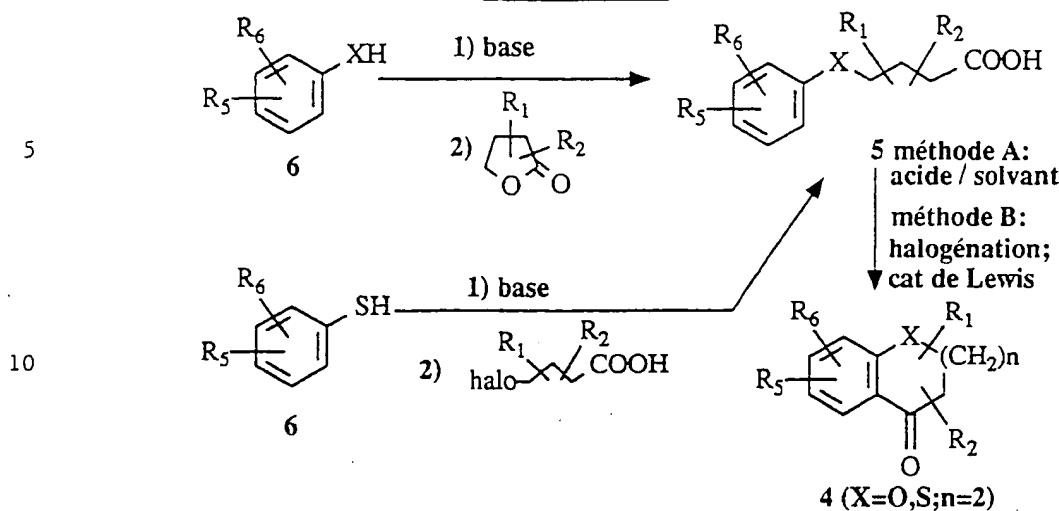
La réduction selon b) est effectuée à partir d'une solution de l'imine appropriée dans un solvant miscible à l'eau, de préférence un alcool comme par exemple le méthanol ou l'éthanol ou un éther comme le tétrahydrofurane ou le tétrahydropyranne, par un borohydrure alcalin comme le borohydrure de sodium ou de potassium ou par l'hydrogène en présence d'un catalyseur d'hydrogénéation usuel comme par exemple le nickel de Raney ou le palladium ; cette réduction peut aussi être réalisée par un hydrure métallique comme l'hydrure double de lithium et d'aluminium, dans ce cas on utilise un solvant aprotique, de préférence un éther comme le diéthyl éther ou le tétrahydrofurane ; la température de réaction choisie est celle qui est la mieux adaptée pour que se développe la réaction, c'est dans la plupart des exemples la température ambiante.

La condensation selon c) est effectuée de préférence dans un alcane comme le pentane ou l'hexane bien que tout autre solvant inerte vis à vis des réactifs puisse convenir, et à la température la mieux adaptée pour obtenir la réaction qui est généralement la température ambiante.

L'alkylation selon d) est réalisée de préférence dans un solvant hydroxylé, notamment un alcool comme par exemple le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol ou dans un éther comme par exemple le tétrahydrofurane, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant utilisé, le cas échéant en présence d'un agent basique, de préférence un carbonate ou un bicarbonate de métal alcalin ou alcalino-terreux comme le carbonate de potassium ou le bicarbonate de sodium ou bien un alcoolate métallique comme l'éthylate de sodium.

Les composés intermédiaires de formule générale 4 dans laquelle X = O ou S, n=2, R₁, R₂, R₅ et R₆ ont les significations générales ou particulières déjà explicitées sont préparés selon la séquence réactionnelle illustrée par le schéma 2 suivant,

SCHEMA 2



Selon le schéma 2, des phénols ou thiophénols de formule générale 6 sont salifiés par une base de préférence un hydroxyde alcalin ou alcalino-terreux comme la soude ou la potasse ou encore un alcoolate alcalin ou alcalino-terreux comme par exemple le méthylate ou l'éthylate de sodium ou encore le tertiobutylate de potassium, dans un solvant hydroxylé de préférence un alcool comme le méthanol, l'éthanol ou le tertiobutanol éventuellement additionné de la quantité suffisante d'eau pour assurer la solubilisation des réactifs ; ces sels ainsi obtenus et isolés, sont traités par une butyrolactone convenablement substituée ; cette réaction est généralement exécutée à la température de reflux du solvant utilisé ; on obtient ainsi les acides carboxyliques de formule générale 5 correspondants qui sont ensuite cyclisés (méthode A) par chauffage dans un solvant inerte, qui peut être notamment un hydrocarbure aromatique et de préférence un alkylbenzène comme le toluène ou le xylène ou un mélange de ces solvants, et en présence d'un agent déshydratant minéral ou organique, on peut citer comme exemples d'agent déshydratant adapté : l'acide sulfurique, l'acide polyphosphorique ou un acide alcane sulfonique comme l'acide méthane sulfonique ; selon une autre méthode (méthode B) les acides carboxyliques de formule générale 5 peuvent être transformés en les halogénures d'acides correspondants de préférence les chlorures par l'un des agents d'halogénéation usuellement utilisés pour effectuer ce type de transformation comme par exemple le chlorure de thionyle ou les trichlorure ou pentachlorure de phosphore ; cette réaction d'halogénéation est effectuée dans un solvant, de point d'ébullition approprié, inerte vis à vis de l'agent déshydratant, de préférence un solvant halogéné ou aromatique comme par exemple le chloroforme ou le chlorure de méthylène ou encore le benzène ou le toluène et plus généralement un

alkylbenzène, et à la température de reflux du solvant utilisé ; les halogénures d'acides ainsi formés sont isolés par tous les moyens conventionnels familiers au spécialiste puis cyclisés en les composés de formule générale 4 désirés par chauffage dans l'un des solvants habituellement utilisés dans les réactions de Friedel et Crafts comme les solvants halogénés tels que le chloroforme ou le chlorure de méthylène ou les solvants aromatiques comme le nitrobenzène et en présence d'un catalyseur acide, on peut citer notamment comme exemples de catalyseurs convenant plus particulièrement : les halogénures d'aluminium, de bore ou de titane comme par exemple le trichlorure d'aluminium, le trifluorure de bore ou le tétrachlorure de titane ; cette cyclisation est réalisée à la température la mieux adaptée pour obtenir la réaction qui est généralement la température ambiante. Une alternative pour préparer les acides répondant à la formule générale 5 dans laquelle $X = S$ consiste à remplacer la butyrolactone par un acide oméga halogéné, de préférence un acide oméga chloré au sein d'un solvant de préférence un solvant hydroxylé comme l'éthanol ou le tertiobutanol et à opérer à la température de reflux du solvant utilisé.

Les composés intermédiaires de formule générale 4 dans laquelle X désigne l'atome de soufre, $n=1$, R_1 , R_2 , R_5 et R_6 ont les significations générales ou particulières déjà indiquées peuvent être préparées selon le schéma 3 suivant,

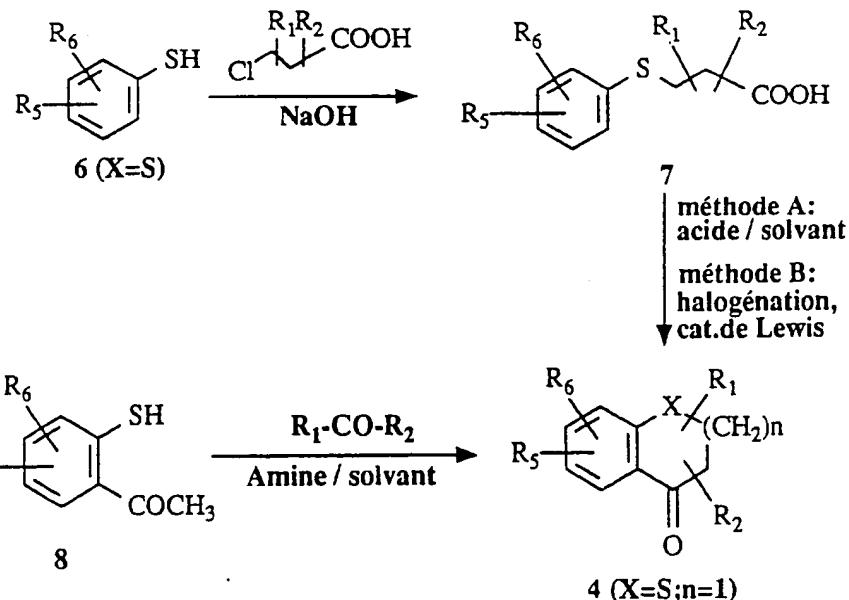
20

SCHEMA 3

25

30

35



D'après le schéma 3, un thiophénate de sodium ou de potassium est S-alkylé par un acide halogéno-3-propanoïque pour fournir l'acide phénylthio-3-propanoïque correspondant de formule 7 lequel est ensuite cyclisé en le composé de formule générale 4 correspondant par les méthodes A ou B indiquées précédemment (cf. schéma 2) ; une autre méthode consiste à traiter un ortho-acétyl thiophénol de formule générale 8 par une cétone choisie en fonction de la nature des substituants R_1 et R_2 désirés, en présence d'une base, de préférence une amine cyclique secondaire comme la pyrrolidine, la pipéridine ou la morpholine, dans un solvant hydroxylé de préférence un alcool comme le méthanol ou l'éthanol ou un hydrocarbure aromatique comme par exemple le toluène et généralement à la température de reflux du solvant utilisé, selon une méthode inspirée du procédé décrit par H.J. Kabbe, *Synthesis*, 1978, 12, 886-887.

Les composés intermédiaires de formule générale 6 dans laquelle, $X = 0$ ou S , R_5 et R_6 ont les significations générales ou particulières déjà définies, connus pour certains d'entre eux, peuvent être préparés selon les procédés décrits par M.J.S. Dewar et A.P. Dewar, *J.A.C.S.*, 1966, 88(14), 3318-3327, par W.V. Ruyle et L.H. Sarret, *Chemical Abstracts*, 1969, 70, 106209k, par un brevet de Hitsamitsu Pharmaceutical, *Chemical Abstracts*, 1983, 98, 33905a ou par M.S. Newman et F.W. Hetzel, *Organic Synthesis*, 1971, 51, 139-142.

L'invention vise également ceux des composés intermédiaires répondant aux formules générales 1, 2, 3 et 4 qui sont nouveaux ainsi que leurs procédés de synthèse.

Il convient de remarquer que les composés de l'invention sous leurs différentes formes : acides ou sels peuvent être interconvertis, en conséquence ces différentes formes constituent également des intermédiaires pour la synthèse des composés selon l'invention.

Les mélanges de stéréoisomères peuvent être séparés par les méthodes usuelles, à celui des stades de la synthèse qui est le plus approprié ; par méthodes usuelles, on entend l'ensemble des procédés familiers au spécialiste comme par exemple la recristallisation, la chromatographie, ou la formation de combinaisons avec des composés optiquement actifs.

Les composés de formule 1 ont la propriété d'inhiber l'Acyl coenzyme A Cholesterol Acyl Transférase (A.C.A.T.) et par voie de conséquence exercent une action hypolipidémiant et antiathéromateuse ; certains des composés de formule 1 ont aussi la propriété d'inhiber l'aldose réductase.

Ces propriétés des composés de l'invention rendent particulièrement intéressante leur utilisation comme médicament pour le traitement ou la prévention des hyperlipidémies, de l'athérosclérose et des complications neuro-vasculaires liées au diabète.

Les propriétés pharmacologiques des composé de l'invention ont été démontrées par les tests suivants,

5 Test A : mesure de l'inhibition de l'A.C.A.T. aortique "in vitro" chez le lapin : des lapins néo-zélandais mâles pesant entre 2,75 et 3 kg, préalablement soumis pendant 15 jours à un régime enrichi de 2,5 % en cholestérol, sont sacrifiés par dislocation cervicale ; l'aorte est prélevée, disséquée et homogénéisée afin d'en préparer la fraction microsomiale par ultracentrifugation ; ces microsomes sont incubés en présence de ^{14}C -oléoyl coenzyme A conformément à la méthode décrite par J. Heider, J. Lipid Research, 1983, 24, 1127-1134 ; on extrait les lipides de l'incubat par un mélange 10 méthanol-chloroforme et le ^{14}C -oléoyl cholestérol est séparé par CCM : ce dernier représente la mesure de l'activité A.C.A.T.

15 Test B : mesure de l'effet hypocholestérolémiant chez le rongeur ; des animaux (rats Wistar mâles de 200-220 g, ou souris Swiss OF1 mâles de 26-28 g) sont soumis à un régime enrichi de 2,5 % en cholestérol pendant 8 jours ; les deux derniers jours, ils sont traités oralement par le produit à tester, 24 heures et 4 heures avant leur sacrifice par exsanguination : la cholestérolémie est évaluée sur une fraction aliquote de sérum par une méthode enzymatique automatisée.

20 Test C : mesure de l'inhibition de l'absorption intestinale chez le rat ; des rats Wistar mâles de 230-250 g, à jeun depuis 24 heures, sont traités simultanément par le produit à tester administré "per os" et par du triton WR1339 administré par voie I.V. ; une heure plus tard, on les traite à nouveau oralement par du ^3H cholestérol ; trois heures plus tard, sous anesthésie à l'éther, on leur prélève 1 ml de sang au sinus rétro-orbitaire : la radioactivité sanguine, évaluée sur 0,1 ml de sérum, représente la mesure de l'absorption du ^3H cholestérol administré.

25 Test D : Mesure de l'effet inhibiteur de l'aldose réductase du cristallin de rat selon P. Kador et Coll., Biophysical Chemistry, 1978, 8, 81-85.

30 On a par exemple obtenu pour le composé n°1 sur le test A, la CI_{50} de 0,07 micromole/litre, sur le test B les DE_{25} de 0,18 mg/kg chez le rat et de 19 mg/kg chez la souris, sur le test C la DE_{50} de 0,97 mg/kg et sur le test D, la CI_{50} de 6 micromoles/litre.

Les toxicités animales des composés de l'invention ont été également évaluées notamment chez le rat et la souris, il s'est avéré que les composés de l'invention sont particulièrement bien tolérés puisque à des doses supérieures à 3200 mg/kg "per os" il n'a été observé aucune mortalité.

35 Ces propriétés des composés de l'invention rendent particulièrement intéressante leur utilisation comme médicaments notamment pour le traitement des hyperlipidémies, de l'athérosclérose et des complications neuro-vasculaires liées au

diabète.

Les médicaments de l'invention sont caractérisés en ce qu'ils renferment une quantité efficace d'au moins un composé de formule générale 1 en association avec un véhicule pharmacologiquement acceptable et le cas échéant avec tout autre produit acceptable du point de vue pharmaceutique qui peut être lui-même inerte ou physiologiquement actif.

Ces médicaments peuvent être administrés selon une grande variété de formes d'administration différentes, par exemple sous des formes solides, telles que comprimés, capsules, granules, gélules, poudres, suppositoires etc..., ou sous formes liquides telles que sirops, élixirs ou solutions injectables ; dans ces compositions le principe actif peut être par exemple mélangé à un ou plusieurs diluants inertes tels que lactose ou amidon, en outre ces compositions peuvent comprendre des substances autres que des diluants par exemple des lubrifiants tels que talc ou stéarate de magnésium ; lorsqu'on désire des suspensions aqueuses, élixirs ou sirops pour administration orale, l'ingrédient actif essentiel peut y être associé à divers édulcorants et/ou aromatisants, le cas échéant des émulsionnats et/ou des agents de mise en suspension en même temps que des diluants tels que l'eau, l'éthanol, le propylène glycol, et diverses associations similaires.

Ces compositions pharmaceutiques selon l'invention se présentent généralement sous forme de dose unitaire pouvant contenir une quantité de principe actif comprise entre 10 et 100 % de leur poids total et de préférence située dans l'intervalle 10 à 60 %. Lorsque le composé de l'invention est utilisé comme agent hypolipidémiant, ou antiathéroscléreux, ou dans le traitement ou la prévention des troubles neurovasculaires consécutifs au diabète, le dosage adopté et le nombre des administrations sont fonction du sexe, du poids et de l'acuité des symptômes du patient ainsi que de la nature et du degré de l'effet thérapeutique escompté. Généralement, par voie orale il est administré de préférence aux doses de 10 à 500 mg par jour en une ou plusieurs fractions ce qui correspond pour un adulte d'un poids moyen de 70 kg à un intervalle de doses d'environ 0,15 à 7 mg par kilo et par jour.

L'exemple suivant, donné à titre non limitatif, illustre une composition de ce type,

Exemple :

Principe actif	50 mg
Lactose	69 mg
Phosphate dicalcique	69 mg
Carboxyméthyl cellulose sodique	10 mg
Stéarate de magnésium	2 mg

L'invention est illustrée par les exemples non limitatifs ci-après dans lesquels :

- Toutes les évaporations sont exécutées, sauf indication contraire, dans un évaporateur rotatif sous pression réduite.
- Les températures sont exprimées en degrés centigrade (°C).
- Lorsqu'il est indiqué "température ambiante", il s'agit d'une température qui peut être comprise entre 18 et 25°C.
- 5 - Sauf indication contraire, le degré d'avancement de la réaction est contrôlé par chromatographie en couche mince (C.C.M.).
- Les nouveaux composés sont le cas échéant caractérisés par leurs constantes physiques : point de fusion noté PF ou point d'ébullition noté Eb suivi éventuellement de l'indication de la pression exprimée en millibars.
- 10 - Les spectres de résonance magnétique nucléaire sont sauf indication contraire ceux du proton et sont relevés à 60 MHz en présence de tétraméthylsilane comme étalon interne les déplacements chimiques sont indiqués en ppm ; les signaux sont décrits par les abréviations suivantes : s = singulet, d = doublet, dd = doublet de doublet, t = triplet, q = quartet, M = multiplet.
- 15 - Les spectres infra-rouge des composés sont enregistrés à partir d'échantillons dispersés dans le bromure de potassium dans le cas des composés solides ou bien en film dans le cas des liquides.

20 Exemple 1 :

N_1 -((fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl)-5- N_2 -(difluoro-2,4-phényl)- N_1 -n.heptyl urée (composé n°14 formule 1 : X=Y=O, R₁=R₂=H, n=2, R₃=-(CH₂)₆-CH₃, R₄ = -(difluoro-2,4-phenyl), R₅ = (fluoro-4-phényl)-8, R₆ = H, R₇ = H)

25 Stade 1 :

Acide [(fluoro-4-phényl)-3-phénoxy]-4 butyrique (schéma 2 - formule 5)

On opère dans un réacteur sous atmosphère d'azote. On chauffe à reflux pendant 30 minutes une solution de 0,4 g (0,01 mole) de soude en pastille, 1,9 g (0,01 mole) de (fluoro-4-phenyl)-3-phénol (M.J.S. Dewar, A.P. Dewar, J.A.C.S. 88(14) 1966 p 3318-27) dans 20 cm³ d'éthanol. Après évaporation du solvant, on ajoute 1,03 g (0,012 mole) de γ .butyrolactone. On chauffe le mélange pendant 2 h 30 à 190°C. On dissout le solide dans 10 cm³ d'eau. La solution est acidifiée par de l'acide chlorhydrique dilué (pH = 1). Le solide obtenu est essoré et séché.

P.F. = 77-9°C (ether diisopropylique). Rendement = 2,15 g = 78,5 %

35 I.R. : ν CO = 1690 cm⁻¹

R.M.N (CDCl₃) : 1,7-2,8 (M, 4H) ; 4,10 (t, 2H J = 6 Hz) ; 6,7-7,8 (M, 8H)

Stade 2 :

(Fluoro-4-phényl)-8-2H-dihydro-3,4 benzoxépine-1-one-5 (schéma 2 - formule 4)

On opère dans un réacteur, sous atmosphère d'azote, protégé de l'humidité. On chauffe à reflux une suspension de 123 g d'acide polyphosphorique dans 270 ml de xylène. On additionne en 45 minutes, 20,50 g (0,0747 mole) d'acide du stade 1 en solution dans 160 ml de xylène. On chauffe le mélange 2 heures supplémentaires. On décante le xylène. Le résidu est solubilisé dans 1 kg d'eau glacée et extrait par 2 x 100 ml de xylène. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau et à la soude diluée, puis à l'eau (pH = 7). On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on la filtre et on évapore le solvant ; on obtient une huile qui cristallise par dispersion dans du pentane.

P.F. = 107-110° C (éthanol) - Rendement = 14,9 g = 78,0 % (C.C.M. = gel de silice : AcOEt-hexane : 1-3 : 1 tache)

Analyse centésimale : $C_{16}H_{13}O_2F$ PM = 256,26

	C	H	F
% calculé	74,99	5,11	7,41
% trouvé	74,92	5,05	7,42

I.R. : ν CO = 1685 cm^{-1}

R.M.N. ($CDCl_3$) : 2,20 (q, 2H J = 6,7 Hz) ; 2,92 (t, 2H J = 6,7 Hz) ; 4,25 (t, 2H J = 6,7 Hz) ; 6,75-8,0 (M, 7H).

Stade 3 :

N-n.heptyl-(fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5-imine (schéma 1 - formule 3).

On opère sous azote dans un réacteur muni d'un dispositif de Dean et Stark. On chauffe à reflux pendant 12 heures une solution de 4 g (0,016 mole) de (fluoro-4-phenyl)-8-tetrahydro-2,3,4,5-benzoxepine-1-one-5 (préparée selon la méthode de M. Protiva et coll., collect. czech. chim. commun 37 (3) p 868-886 (1972)) dans 60 ml de xylène, de 3,2 ml (0,022 mole) de n.heptylamine et de quelques centaines de milligrammes d'acide p.toluène sulfonique. On lave la solution à l'eau, puis on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on évapore le solvant ; l'huile obtenue (4,1 g) est utilisée telle quelle dans la suite de la synthèse.

Stade 4 :

N-(fluoro-4-phényl)-8-N-n.heptyl-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5-amine (schéma 1 - formule 2)

On additionne par petites portions à température ambiante 0,2 g (0,005 mole) de borohydrure de sodium à une solution de 4, 1g (0,012 mole) du produit brut du stade 3 dans 12 ml de méthanol et 1,2 ml d'eau. On agite le mélange pendant 12 heures à

température ambiante. On évapore le mélange puis on verse le résidu dans l'eau et on l'extract par 2 x 30 ml d'éther. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on la filtre, et on évapore le solvant ; l'huile obtenue (3,0 g) est utilisée telle quelle dans la suite de la synthèse.

5 C.C.M. : gel de silice : AcOEt-chlorure de méthylène : 1-1 : 1 tache
 R.M.N. (CDCl_3) : 0,8-1,5 (M, 13H) ; 1,7-2,2 (M, 4H) ; 2,2-2,6 (M, 3H) ; 3,5-4,5 (M, 3H) ; 6,8-7,7 (m, 7H)

Stade 5 :

10 $\text{N}_1\text{-}((\text{fluoro-4-phényl})\text{-}8\text{-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5})\text{-N}_2\text{-}(\text{difluoro-2,4-phényl})\text{-N}_1\text{-n.heptyl urée (composé n° 14)}$

15 On opère sous atmosphère d'azote, dans un réacteur protégé de l'humidité, à température ambiante. On additionne rapidement 1,27 g (0,0082 mole) de difluoro-2,4-phényl isocyanate à une solution de 3 g (0,0084 mole) de l'amine brut du stade 4 dans 60 ml d'hexane. Un produit blanc précipite au bout de 20 minutes ; après une agitation d'une heure, on filtre le précipité.

PF : 91-3°C (hexane) - Rendement = 3,2 g = 74,4 % (CCM : gel de silice : chlorure de méthylène-hexane : 1-3 : 1 tache)

15 Analyse centésimale : $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ - PM : 510,58

	C	H	F	N
20 % calculé	70,57	6,51	11,16	5,49
% trouvé	70,44	6,53	11,12	5,59

I.R. : $\nu\text{CO} = 1670 \text{ cm}^{-1}$

25 R.M.N. (CDCl_3) : 0,7-1,7 (M, 13H) ; 1,7-2,5 (M, 4H) ; 3,0-3,6 (M, 2H) ; 3,7-4,5 (M, 2H) ; 5,0-5,2 (M, 1H) ; 6,2-7,5 (M, 9H) ; 7,7-8,6 (M, 1H).

25 Exemple 2 :

30 $\text{N}_1\text{-}((\text{fluoro-4-phényl})\text{-}8\text{-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5})\text{-N}_2\text{-}(\text{difluoro-2,4-phényl})\text{-N}_1\text{-n.heptyl thiourée (composé n° 72 - formule 1 : X = O, n=2, R}_1\text{=R}_2\text{=H, R}_3\text{=C}_7\text{H}_{15}, \text{R}_4\text{=difluoro-2,4-phényle, R}_5\text{ = (fluoro-4-phényl)-8, R}_6\text{=R}_7\text{=H, Y=S).}$

35 On opère sous atmosphère d'azote dans un réacteur protégé de l'humidité et à température ambiante. On additionne rapidement 1,6 g (0,0095 mole) de difluoro-2,4-phényl isothiocyanate à une solution de 3,55 g (0,01 mole) de (fluoro-4-phényl)-8-N-n.heptyl-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5 amine du stade 4 de l'exemple 1 dans 45 cm^3 d'hexane ; on agite le mélange pendant 2 heures puis on filtre le précipité obtenu et on le sèche.

35 P.F. : 75-77°C (hexane-C₂H₅OH : 10-1) - Rendement = 67 %

Analyse centésimale : C₃₀H₃₃F₃N₂OS - P.M. = 526,66

	C	H	F	N	S
5	% calculé	68,42	6,32	10,82	5,32
	% trouvé	68,89	6,58	10,53	5,15

Exemple 3 :

10 N₁-((fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.heptyl-S-méthyl isothiourée (composé n° 88 - formule 1 : X=O, n=2, R₁=R₂=R₆=H, R₃=n.C₇H₁₅, R₄ = difluoro-2,4-phényle, R₅ = (fluoro-4-phényl)-8, R₇=CH₃, Y=S).

15 On chauffe à reflux pendant 4 heures une solution de 1,3 g (0,00246 mole) de composé n°72 de l'exemple 2, 1,16 g (0,00987) mole d'iodure de méthyle dans 20 ml de méthanol. Après évaporation de la solution, le résidu est repris dans 20 ml de chlorure de méthylène, lavé par addition de soude 1N, puis à l'eau (pH = 7) et séché sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant on obtient une huile chromatographiée sur gel de silice (élution : hexane-acétate d'éthyle : 7-1). On évapore à sec et on isole une huile jaune claire.

20 Rendement = 0,8 g = 61,5 % (C.C.M. : gel de silice : AcOEt-hexane : 1-7 : 1 tache)
Analyse centésimale : C₃₁H₃₅F₃N₂OS PM : 540,69

	C	H	F	N	S
20	% calculé	68,86	6,52	10,54	5,18
	% trouvé	68,99	6,60	10,30	5,21

Exemple 4 :

25 N₁-((fluoro-4-phényl)-7-dihydro-3,4-2H-benzothiopyrannyl-4)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.heptyl urée (composé n° 86 - formule 1 : X=S, R₁=R₂=R₆=H, n=1, R₃=n.C₇H₁₅, R₄=2,4 F₂C₆H₃, R₅ = 8-(4F-C₆H₄), Y=O, R₇ = H)

30 Stade 1 :
Acide [(fluoro-4-phényl)-3-phénylthio]-4 propanoïque (schéma 3 - formule 7).
On chauffe à reflux pendant 1 h 26,1 g (0,127 mole) de fluoro-4'-biphényl-3-thiol 15,33 g (0,383 mole de soude en solution dans 300 ml d'eau. On additionne en une fois 18,02 g (0,166 mole) d'acide chloro-3 propanoïque, puis on chauffe le mélange à reflux pendant 5 heures. On acidifie (pH = 1) à température ambiante le mélange par addition de la qsp d'acide chlorhydrique concentré (pH = 1). On extrait le mélange par 2 x 200 ml d'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium. On la filtre et on évapore le solvant, on obtient une huile qui cristallise dans l'éther diisopropylique. PF = 152-3°C (éther diisopropylique - EtOH = 2-1) - Rendement = 16,02 g = 44,1 %.

(C.C.M. : gel de silice : AcOEt : 1 tache).

Analyse centésimale : $C_{15}H_{13}FO_2S$ PM = 276,31

	C	H	F	S
% calculé	65,20	4,74	6,88	11,60
% trouvé	65,10	4,79	6,76	11,72

I.R. : ν CO = 1713 cm^{-1}

R.M.N (acétone D₆) : 2,6 (t, 2H J = 6Hz) ; 3,25 (t, 2H J = 6 Hz) ; 6,9-7,8 (M, 8H) ; 10,0 (s, 1H D₂O)

Stade 2 :

10 (Fluoro-4-phényl)-7-dihydro-3,4-2H-benzothiopyrannone-4 (schéma 3 - formule 4).

On chauffe pendant 1 h à 90°C une solution de 6 g (0,0217 mole) de l'acide du stade 1 dans 100 ml d'acide méthane sulfonique. La solution est ensuite ajoutée sous agitation à un mélange de 200 g d'eau glacée. On extrait le mélange par 2 x 100 ml d'acétate d'éthyle, on lave la phase organique par l'eau (pH = 7). On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on la filtre et on évapore le solvant. On obtient une huile qui cristallise.

15 P.F. = 168-70°C (xylène) - Rendement = 3,48 g = 62,1 % (C.C.M. : gel de silice : AcOEt - hexane : 1-2 : 1 tache).

I.R. : ν CO = 1667 cm^{-1}

20 R.M.N. (pyridine D₆) : 2,7-3,4 (M, 4H) ; 7,0-8,3 (M, 7H)

Stade 3 :

N-n.heptyl-(Fluoro-4-phényl)-7-dihydro-3,4-2H-benzothiopyrannyl-5-imine (schéma 1 - formule 3).

Préparé selon le procédé du stade 3 de l'exemple 1. Le composé obtenu est utilisé brut pour le stade suivant.

Stade 4 :

N-n.heptyl-(Fluoro-4-phényl)-7-dihydro-3,4-2H-benzothiopyrannyl-5-amine (schéma 1 - formule 2).

Préparé selon le procédé du stade 4 de l'exemple 1 ; le composé est utilisé brut dans le stade suivant.

Stade 5 :

N₁((fluoro-4-phényl)-7-dihydro-3,4-2H-benzothiopyrannyl-4)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.heptyl urée (composé n°86).

Préparé selon le procédé du stade 5 de l'exemple 1.

35 P.F. = 109-112°C (hexane) - Rendement = 77 % (C.C.M. : SiO₂ - CH₃CO₂C₂H₅ - hexane : 1-3 : 1 spot R_f = 0,52)

Analyse centésimale : $C_{29}H_{31}F_3N_2OS$ - P.M. = 256,26

	C	H	F	N	S
% calculé	67,95	6,09	11,12	5,47	6,25
% trouvé	67,80	5,95	11,09	5,55	6,43

5 Les abréviations utilisées dans les tableaux ci-après ont les significations suivantes : c. = cyclo ; n. = normal ; Me = CH_3 ; tBu = $(CH_3)_3C$; Ipr = $(CH_3)_2CH$.

Exemple 5 :

10 En utilisant les procédés appropriés des exemples 1 à 4, on a préparé les composés (tableau 1 ci-dessous) de formule 1 dans laquelle, $R_1=R_2=R_6=R_7=H$ et $Y=O$:

15 TABLEAU I

Composé n°	X	n	R_3	R_4	R_5	PF°C	
15	1	0	2	n. C_7H_{15} -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	huile	
	2	0	2	n. C_7H_{15} -	C ₆ H ₅ -	105-107	
	3	0	2	n. $C_{12}H_{25}$ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	huile	
	4	S	1	n. C_7H_{15} -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	79-81	
	5	0	2	n. C_7H_{15} -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-CH ₃ O-	huile
	6	0	2	n. C_7H_{15} -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-Cl-	huile
20	7	0	2	n. C_7H_{15} -	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	H	huile
	8	0	1	n. C_7H_{15} -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	H	huile
	9	0	2	n. C_3H_7 -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	H	huile
	10	0	2	n. C_7H_{15} -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-(CH ₃) ₃ C-	86-88
	11	CH ₂	2	n. C_7H_{15} -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	H	huile
	12	0	2	n. C_7H_{15} -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-F-	huile
25	15	0	2	n. C_7H_{15} -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-CH ₃ -	huile
	16	S	2	n. C_7H_{15} -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	H	67-70
	17	0	2	n. C_7H_{15} -	3-pyridyl-	H	108-110
	18	0	2	n. C_7H_{15} -	2-F-C ₆ H ₄ -	8-Cl-	65-68
	19	0	2	n. C_7H_{15} -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	7-Cl-	huile
	20	0	2	n. C_7H_{15} -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-Br-	77-79
30	21	0	2	n. C_7H_{15} -	4-F-C ₆ H ₄ -	8-Cl-	115-117
	22	0	2	n. C_7H_{15} -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	9-Cl-	93-96
	23	0	2	n. C_7H_{15} -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	7-F-	huile
	24	0	2	n. C_7H_{15} -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-(3-F-C ₆ H ₄)-	82-84

EXEMPLE 5 - TABLEAU 1 (suite)

Composé n°	X	n	R ₃	R ₄	R ₅	PF°c
5	25	0 2	n.C ₇ H ₁₅ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-C ₆ H ₅ -	89-91
	26	0 2	n.C ₇ H ₁₅ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-(4-Cl-C ₆ H ₄)-	85-87
	27	0 2	n.C ₇ H ₁₅ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-(4-CH ₃ -C ₆ H ₄)-	101-103
	28	0 2	n.C ₇ H ₁₅ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-(4-CH ₃ O-C ₆ H ₄)-	127-129
10	29	0 2	n.C ₇ H ₁₅ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	7-(4-F-C ₆ H ₄)-	huile
	30	0 2	n.C ₇ H ₁₅ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-(2-thiényl)-	98-100
	31	0 1	n.C ₇ H ₁₅ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	7-(4-F-C ₆ H ₄)-	75-98
	32	0 2	n.C ₇ H ₁₅ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-(3,4-F ₂ -C ₆ H ₃)-	88-90
15	33	0 2	n.C ₇ H ₁₅ -	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	8-C ₆ H ₅ -	116-118
	34	0 2	n.C ₇ H ₁₅ -	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	8-(CH ₃) ₃ C-	91-93
	35	0 2	n.C ₇ H ₁₅ -	2-naphtyl-	H	92-94
	36	0 2	n.C ₇ H ₁₅ -	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	8-CH ₃ -	99-101
20	37	0 2	n.C ₇ H ₁₅ -	4-Br-C ₆ H ₄ -	8-(3-F-C ₆ H ₄)-	134-136
	38	0 2	n.C ₇ H ₁₅ -	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	144-146
	39	0 2	pipéridino-2-éthyl-	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-Cl-	108-110
	40	0 2	n.C ₇ H ₁₅ -	2,6-Ipr ₂ -C ₆ H ₃ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	130-132
25	41	0 2	n.C ₇ H ₁₅ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-(1-naphtyl)-	94-96
	42	0 2	n.C ₈ H ₁₇ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	85-87
	43	0 2	n.C ₆ H ₁₃ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	87-89
	44	0 2	n.C ₆ H ₁₃ CH(CH ₃)-	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	108-110
30	45	0 2	n.C ₆ H ₁₃ CH(CH ₃)-	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	huile
	46	0 2	n.C ₅ H ₁₁ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	135-137

EXEMPLE 5 - TABLEAU 1 (suite)

Composé n°	X	n	R ₃	R ₄	R ₅	PF°c
5	48	O	2 (C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₃ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	118-120
	49	O	2 n.C ₉ H ₁₉ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	huile
	50	O	2 n.C ₇ H ₁₅ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-(4-CF ₃ -C ₆ H ₄)-	97-99
	51	O	2 n.C ₇ H ₁₅ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-(4-t.Bu-C ₆ H ₄)-	102-104
10	52	O	2 n.C ₇ H ₁₅ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-(4-F,3Me-C ₆ H ₃)-	97-99
	53	O	2 morpholino-3-propyl-	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	80-105
	56	O	2 n.C ₇ H ₁₅ -	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	114-116
	57	O	2 n.C ₇ H ₁₅ -	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	8-(CH ₃) ₃ C-	138-140
15	58	O	2 n.C ₇ H ₁₅ -	3-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	8-CH ₃ -	96-98
	59	O	2 n.C ₇ H ₁₅ -	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	8-C ₂ H ₅ -	104-106
	60	O	2 n.C ₇ H ₁₅ -	2-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄ -	8-CH ₃ -	114-116
	61	O	2 n.C ₇ H ₁₅ -	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	8-CH ₃ -	98-100
20	62	O	2 n.C ₇ H ₁₅ -	c.C ₆ H ₁₁ -	8-CH ₃ -	97-99
	63	O	2 n.C ₇ H ₁₅ -	2,6-Me ₂ -C ₆ H ₃ -	8-CH ₃ -	101-102
	64	O	2 n.C ₄ H ₉ O(CH ₂) ₃ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	104-106
	65	O	2 n.C ₇ H ₁₅ -	2-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	8-CH ₃ -	huile
25	67	O	2 n.C ₃ H ₇ O(CH ₂) ₃ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	93-95
	69	O	2 n.C ₇ H ₁₅ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	9-(4-F-C ₆ H ₄)-	huile
	70	O	2 C ₆ H ₅ CH ₂ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-CH ₃ -	132-134
	71	O	2 n.C ₇ H ₁₅ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-c.C ₆ H ₁₁ -	huile
30	73	O	2 C ₆ H ₅ CH ₂ -	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	8-CH ₃ -	146-147
	77	O	2 n.C ₇ H ₁₅ -	2-F-C ₆ H ₄ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	81-83
	78	S	2 n.C ₇ H ₁₅ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	huile

EXEMPLE 5 - TABLEAU 1 (suite et fin)

Composé n°	X	n	R ₃	R ₄	R ₅	PF°c	
5	79	O	1	n.C ₇ H ₁₅ -	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	7-CH ₃ -	75-77
	80	S	2	n.C ₇ H ₁₅ -	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	127-129
	81	S	2	n.C ₇ H ₁₅ -	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	8-CH ₃ -	104-106
	83	S	2	n.C ₇ H ₁₅ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-CH ₃ -	74-76
10	84	CH ₂	1	n.C ₇ H ₁₅ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	7-(4-F-C ₆ H ₄)-	huile
	85	O	2	c.C ₇ H ₁₅ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	non déf.
	87	S	1	n.C ₇ H ₁₅ -	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	7-(4-F-C ₆ H ₄)-	108-110

15

Exemple 6 :

En utilisant les procédés appropriés des exemples 1 à 4, on a préparé les composés de formule 1 (tableau 2) dans laquelle, X=O, n=2, R₁=R₂=R₆=H R₃=n.C₇H₁₅ et Y=S :

20

TABLEAU 2

Composé n°	R ₄	R ₅	R ₇	PF°c	
25	68	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	8-CH ₃ -	H	107-109
	82	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	8-CH ₃ -	CH ₃ -	huile

30

Exemple 7 :

En utilisant les procédés appropriés des exemples 1 à 4, on a préparé les composés de formule générale 1 (tableau 3) dans laquelle, X=Y=O, n=2, R₁=R₂=R₇=H, R₃=n.C₇H₁₅ et R₄=2,4-F₂C₆H₃ :

35

- 30 -

TABLEAU 3

Composé n°	R ₅	R ₆	PF°c
47	8-CH ₃ -	9-CH ₃ -	huile
54	7-Cl-	8-Cl-	huile
55	6-C ₇ H ₁₅ NH-	8-Cl-	huile

5

10

Exemple 8 :

En utilisant les procédés des exemples 1 à 4 on a préparé les composés (tableau 4) de formule 1 dans laquelle, X=Y=O, R₃=n.C₇H₁₅- et R₆=R₇=H :

15

TABLEAU 4

Composé n°	n	R ₁	R ₂	R ₄	R ₅	PF°c
13	1	2,2-(CH ₂) ₄ -		2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	H	101-103
66	2	3-CH ₃ -	3-CH ₃ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	137-138
74	2	H	3-C ₆ H ₅ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	H	huile
75	2	H	3-C ₆ H ₅ -	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	H	huile
76	1	2-CH ₃ -	2-CH ₃ -	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	H	88-90

En utilisant les procédés des stades intermédiaires des exemples 1 à 4 appropriés on a préparé les composés intermédiaires rassemblés dans les exemples non limitatifs qui suivent.

30

Exemple 9 :

Composés intermédiaires de formule générale 2 (tableau 5) dans laquelle, R₁=R₂=R₆=H :

35

TABLEAU 5

Composé n°	X	n	R ₃	R ₅	PF°c*
5					
89	O	2	n.C ₇ H ₁₅ -	H	157-159
90	O	2	n.C ₁₂ H ₂₅ -	H	109-112
91	S	1	n.C ₇ H ₁₅ -	H	140-143
92	O	2	n.C ₇ H ₁₅ -	8-CH ₃ O-	115-117
10					
93	O	2	n.C ₇ H ₁₅ -	8-Cl-	142-144
94	O	1	n.C ₇ H ₁₅ -	H	huile
95	O	2	n.C ₃ H ₇ -	H	217-219
96	O	2	n.C ₇ H ₁₅ -	8-(CH ₃) ₃ C-	160-162
15					
97	CH ₂	2	n.C ₇ H ₁₅ -	H	152-154
98	O	2	n.C ₇ H ₁₅ -	8-F-	148-151
99	O	2	n.C ₇ H ₁₅ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	huile
100	O	2	n.C ₇ H ₁₅ -	8-CH ₃ -	135-137
20					
101	S	2	n.C ₇ H ₁₅ -	H	127-129
102	O	2	n.C ₇ H ₁₅ -	7-Cl-	145-147
103	O	2	n.C ₇ H ₁₅ -	8-Br-	138-140
104	O	2	n.C ₇ H ₁₅ -	9-Cl-	172-174
25					
105	O	2	n.C ₇ H ₁₅ -	7-F-	156-158
106	O	2	n.C ₇ H ₁₅ -	8-(3-F-C ₆ H ₄)-	huile
107	O	2	n.C ₇ H ₁₅ -	8-C ₆ H ₅ -	126-129
108	O	2	n.C ₇ H ₁₅ -	8-(4-Cl-C ₆ H ₄)-	huile
30					
109	O	2	n.C ₇ H ₁₅ -	8-(4-Me-C ₆ H ₄)-	huile
110	O	2	n.C ₇ H ₁₅ -	8-(4-MeO-C ₆ H ₄)-	huile

*Point de fusion du chlorhydrate

EXEMPLE 9 - TABLEAU 5 (suite)

	Composé n°	X	n	R ₃	R ₅	PF°c*
5	111	O	2	n.C ₇ H ₁₅ -	8-(2-thiéyl)-	huile
	112	O	1	n.C ₇ H ₁₅ -	7-(4-F-C ₆ H ₄)-	huile
	113	O	2	n.C ₇ H ₁₅ -	8-(3,4-F ₂ -C ₆ H ₃)-	huile
	114	O	2	n.C ₇ H ₁₅ -	8-(1-naphtyl)-	huile
10	115	O	2	pipéridino-2-éthyl-	8-Cl-	133-135
	116	O	2	n.C ₈ H ₁₇ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	huile
	117	O	2	n.C ₆ H ₁₃ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	huile
	118	O	2	n.C ₆ H ₁₃ -CH- CH ₃	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	132-135
15	119	O	2	n.C ₅ H ₁₁ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	huile
	120	O	2	Et ₂ N-(CH ₂) ₃ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	huile
	121	O	2	n.C ₉ H ₁₉ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	huile
	122	O	2	n.C ₇ H ₁₅ -	8-(4-CF ₃ -C ₆ H ₄)-	huile
20	123	O	2	n.C ₇ H ₁₅ -	8-(4-tBu-C ₆ H ₄)-	181-183
	124	O	2	morpholino-3-propyl-	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	254-256
	125	O	2	n.C ₇ H ₁₅ -	8-C ₂ H ₅ -	115-117
	126	O	2	n.C ₄ H ₉ O-(CH ₂) ₃ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	huile
25	127	O	2	n.C ₃ H ₇ O-(CH ₂) ₃ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	huile
	128	O	2	n.C ₇ H ₁₅ -	9-(4-F-C ₆ H ₄)-	197-200
	129	O	2	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	8-CH ₃ -	172-176
	130	O	2	n.C ₇ H ₁₅ -	8-c.C ₆ H ₁₁ -	huile
30	131	S	2	n.C ₇ H ₁₅ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	huile
	132	O	1	n.C ₇ H ₁₅ -	7-CH ₃ -	huile

*Point de fusion du chlorhydrate

EXEMPLE 9 - TABLEAU 5 (suite et fin)

Composé n°	X	n	R ₃	R ₅	PF°c*
5	133	S	2	n.C ₇ H ₁₅ -	8-CH ₃ -
	134	CH ₂	1	n.C ₇ H ₁₅ -	7-(4-F-C ₆ H ₄)-
	135	O	2	c.C ₇ H ₁₅ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-
	136	S	1	n.C ₇ H ₁₅ -	7-(4-F-C ₆ H ₄)-
10	137	O	2	n.C ₇ H ₁₅ -	7-(4-F-C ₆ H ₄)-
	138	O	2	n.C ₇ H ₁₅ -	8-(4-F,3-Me-C ₆ H ₃)-

*Point de fusion du chlorhydrate

15 Exemple 10 :

Composés intermédiaires de formule générale 2 (tableau 6) dans laquelle, X=0, n=2, R₁=R₂=H et R₃=n.C₇H₁₅ :

TABLEAU 6

Composé n°	R ₅	R ₆	PF°c*
139	8-CH ₃ -	9-CH ₃ -	huile
140	7-Cl-	8-Cl-	huile
141	6-C ₇ H ₁₅ NH-	8-Cl-	170-171

*Point de fusion du chlorhydrate

20 Exemple 11 :

30 Composés intermédiaires de formule générale 2 (tableau 7) dans laquelle, X=O, R₃=n.C₇H₁₅ et R₆=H :

TABLEAU 7

Composé n°	n	R ₁	R ₂	R ₅	PF°c*
142	1	2,2-(CH ₂) ₄ -		H	huile
143	2	3-CH ₃ -	3-CH ₃ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	huile
144	2	H	3-C ₆ H ₅ -	H	huile
145	1	2-CH ₃ -	2-CH ₃ -	H	96-102

*Point de fusion du chlorhydrate

Exemple 12 :

Composés intermédiaires de formule générale 4 (tableau 8) dans laquelle R₁=R₂=H

TABLEAU 8

Composé n°	X	n	R ₅	R ₆	PF°c
146	O	2	8-CH ₃ O-	H	Eb ₁ =115-120
147	O	2	8-Cl-	H	Eb _{0,5} =100-105
148	O	2	8-(CH ₃) ₃ C-	H	85-87
149	O	2	8-F-	H	55-58
150	O	2	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	H	114-116
151	O	2	8-CH ₃ -	H	Eb _{0,5} =84-86
152	O	2	7-Cl-	H	98-104
153	O	2	8-Br-	H	Eb _{0,4} =109-113
154	O	2	9-Cl-	H	112-114
155	O	2	7-F-	H	huile
156	O	2	8-(3-F-C ₆ H ₄)-	H	huile
157	O	2	8-C ₆ H ₅ -	H	81-83
158	O	2	8-(4-Cl-C ₆ H ₄)-	H	141-143

EXAMPLE 12 - TABLEAU 8 (suite et fin)

5	Composé n°	X	n	R ₅	R ₆	PF°c
	159	O	2	8-(4-Me-C ₆ H ₄)-	H	119-122
	160	O	2	8-(4-MeO-C ₆ H ₄)-	H	88-92
	161	O	2	8-(2-thiényl)-	H	huile
10	162	O	2	8-(3,4-F ₂ -C ₆ H ₃)-	H	79-81
	163	O	2	8-(1-naphthyl)-	H	huile
	164	O	2	8-(4-CF ₃ -C ₆ H ₄)-	H	huile
	165	O	2	8-(4-tBu-C ₆ H ₄)-	H	124-126
15	166	O	2	8-C ₂ H ₅ -	H	Eb _{0,7} =108-113
	167	O	2	9-(4-F-C ₆ H ₄)-	H	79-81
	168	O	2	8-c.C ₆ H ₁₁ -	H	huile
	169	S	2	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	H	115-117
20	170	S	2	8-CH ₃ -	H	72-74
	171	S	1	7-(4-F-C ₆ H ₄)-	H	167-169
	172	O	2	8-CH ₃ -	9-CH ₃ -	42-47
	173	O	2	7-Cl-	8-Cl-	50-55
25	174	O	2	6-Cl-	8-Cl-	huile
	175	O	2	7-(4-F-C ₆ H ₄)-	H	79-80
	176	O	2	7-(4-F,3-Me-C ₆ H ₃)-	H	huile

30

Exemple 13 :

Composés intermédiaires de formule générale 4 (tableau 9) dans laquelle, X=O, n=2, et R₆=H :

2661676

- 36 -

TABLEAU 9

Composé n°	R ₁	R ₂	R ₅	PF°c
177	3-CH ₃ -	3-CH ₃ -	8-(4-F-C ₆ H ₄)-	149-150
178	H	3-C ₆ H ₅ -	H	54-56

10

15

20

25

30

35

Données analytiques :

Composé n°		C	H	F	N	S	Cl	Br
5	1	% Calc. 69,21 % Tr. 69,37	7,26 7,48	9,12 9,19	6,73 6,75			
	2	% Calc. 75,75 % Tr. 75,43	8,48 8,60		7,36 7,62			
10	3	% Calc. 71,58 % Tr. 71,54	8,28 8,27	7,81 8,02	5,76 5,76			
	4	% Calc. 66,00 % Tr. 66,26	6,74 6,77	9,08 9,05	6,69 6,65	7,66 7,76		
15	5	% Calc. 67,24 % Tr. 67,18	7,22 7,41	8,51 8,47	6,27 6,15			
	6	% Calc. 63,92 % Tr. 63,81	6,48 6,51	8,43 8,19	6,21 6,34		7,86 7,95	
20	7	% Calc. 64,14 % Tr. 63,88	6,73 6,51		6,23 6,25		15,78 15,77	
	8	% Calc. 68,64 % Tr. 68,57	7,01 7,12	9,44 9,42	6,96 6,76			
25	9	% Calc. 66,65 % Tr. 66,17	6,15 6,10	10,54 10,50	7,77 7,17			
	10	% Calc. 71,16 % Tr. 71,37	8,10 8,30	8,04 7,97	5,93 5,97			
30	11	% Calc.* 70,89 % Tr. 71,20	7,85 7,88	8,97 8,97	6,61 6,58			
	12	% Calc. 66,34 % Tr. 66,44	6,73 6,62	13,12 13,27	6,45 6,39			
35	13	% Calc. 71,03 % Tr. 71,05	7,51 7,42	8,32 8,29	6,14 6,27			
	15	% Calc. 68,31 % Tr. 68,29	7,57 7,48	8,64 8,96	6,37 6,41			
	16	% Calc. 66,44 % Tr. 66,76	6,99 6,97	8,78 8,73	6,48 6,78	7,41 7,54		
	17	% Calc. 72,41 % Tr. 72,54	8,19 8,24		11,01 11,07			

*Calculé avec 1/2 molécule d'eau

Composé n°		C	H	F	N	S	Cl	Br
5	18	% Calc. % Tr.	66,58 66,70	6,98 7,05	4,39 4,30	6,47 6,40		8,19 8,19
	19	% Calc. % Tr.	63,92 63,69	6,48 6,54	8,43 8,15	6,21 6,22		7,86 7,98
10	20	% Calc. % Tr.	58,19 58,35	5,90 5,82	7,67 7,80	5,66 5,67		16,13 15,99
	21	% Calc. % Tr.	66,58 66,28	6,98 7,03	4,39 4,36	6,47 6,42		8,19 8,22
15	22	% Calc. % Tr.	63,92 64,15	6,48 6,34	8,43 8,37	6,21 6,18		7,86 7,78
	23	% Calc. % Tr.	66,34 66,06	6,73 6,80	13,12 12,91	6,45 6,25		
20	24	% Calc. % Tr.	70,57 70,83	6,51 6,61	11,16 11,04	5,49 5,45		
	25	% Calc. % Tr.	73,15 73,00	6,96 6,84	7,71 7,64	5,69 5,61		
25	26	% Calc. % Tr.	68,37 68,12	6,31 6,39	7,21 7,12	5,32 5,18		6,73 6,54
	27	% Calc. % Tr.	73,49 73,75	7,16 7,11	7,50 7,32	5,53 5,48		
30	28	% Calc. % Tr.	71,24 71,40	6,94 6,80	7,27 7,24	5,36 5,24		
	29	% Calc. % Tr.	70,57 70,84	6,51 6,65	11,16 10,68	5,49 5,23		
35	30	% Calc. % Tr.	67,45 67,54	6,47 6,28	7,62 7,65	5,62 5,66	6,43 6,69	
	31	% Calc. % Tr.	70,14 69,82	6,29 6,29	11,48 11,28	5,64 5,53		
	32	% Calc. % Tr.	68,17 67,88	6,10 6,01	14,38 14,65	5,30 5,31		
	33	% Calc. % Tr.	76,51 76,42	7,87 7,90		5,76 5,72		

Composé n°		C	H	F	N	S	Cl	Br
5	34	% Calc. % Tr.	74,64 74,69	9,07 9,32		6,00 5,92		
10	35	% Calc. % Tr.	78,10 78,14	7,96 7,85		6,51 6,45		
15	36	% Calc. % Tr.	76,43 76,28	8,88 9,13		6,86 6,90		
20	37	% Calc. % Tr.	65,10 64,85	6,19 6,14	3,43 3,40	5,06 4,99		14,44 14,47
25	38	% Calc. % Tr.	66,30 66,14	6,12 6,12	3,50 3,40	5,15 5,01	13,05 13,02	
30	39	% Calc. % Tr.	62,13 62,21	6,08 6,03	8,19 8,19	9,06 8,97		7,64 7,66
35	40	% Calc. % Tr.	77,38 77,10	8,48 8,21	3,40 3,53	5,01 5,03		
	41	% Calc. % Tr.	75,25 75,43	6,69 6,71	7,00 7,16	5,16 5,16		
	42	% Calc. % Tr.	70,97 70,94	6,72 6,68	10,86 10,95	5,34 5,34		
	43	% Calc. % Tr.	70,14 70,29	6,29 6,43	11,48 11,56	5,64 5,77		
	44	% Calc. % Tr.	70,97 71,02	6,72 6,73	10,86 11,06	5,34 5,43		
	45	% Calc. % Tr.	70,97 70,73	6,72 6,66	10,86 10,54	5,34 5,15		
	46	% Calc. % Tr.	69,69 69,70	6,06 6,07	11,81 11,75	5,81 5,99		
	47	% Calc. % Tr.	70,25 70,45	7,71 7,95	8,55 8,54	6,30 6,11		
	48	% Calc. % Tr.	68,55 68,67	6,52 6,56	10,84 10,82	8,00 7,99		
	49	% Calc. % Tr.	71,49 71,56	6,75 7,05	10,60 10,61	5,21 5,24		

Composé n°		C	H	F	N	S	Cl	Br
5	50	% Calc. % Tr.	66,42 66,30	5,93 6,01	16,94 16,98	5,00 5,07		
	51	% Calc. % Tr.	74,42 74,47	7,71 7,87	6,92 7,00	5,11 5,07		
10	52	% Calc. % Tr.	70,97 70,50	6,72 6,95	10,86 10,65	5,34 5,41		
	53	% Calc. % Tr.	66,78 66,59	5,98 5,82	10,56 10,64	7,79 7,76		
15	54	% Calc. % Tr.	59,39 59,60	5,81 5,91	7,83 7,98	5,77 5,66		14,61 14,74
	55	% Calc. % Tr.	66,00 66,07	7,86 8,05	6,74 6,74	7,45 7,17		6,28 6,30
20	56	% Calc. % Tr.	76,20 76,37	7,63 7,82	3,89 4,06	5,73 5,57		
	57	% Calc. % Tr.	77,29 77,38	9,39 9,66		6,22 6,14		
25	58	% Calc. % Tr;	76,43 76,70	8,88 9,00		6,86 6,89		
	59	% Calc. % Tr.	76,74 76,80	9,06 9,28		6,63 6,65		
30	60	% Calc. % Tr.	76,74 76,54	9,06 9,04		6,63 6,62		
	61	% Calc. % Tr.	76,43 76,16	8,88 8,85		6,86 6,92		
35	62	% Calc. % Tr.	74,96 75,00	10,06 10,04		6,99 6,98		
	63	% Calc. % Tr.	76,74 76,79	9,06 9,20		6,63 6,71		
	64	% Calc. % Tr.	68,43 68,28	6,32 6,25	10,82 10,55	5,32 5,32		
	65	% Calc. % Tr.	67,51 67,23	7,19 7,10	12,32 12,45	6,06 5,81		

Composé n°		C	H	F	N	S	Cl	Br
5	66	% Calc. % Tr.	71,35 71,46	6,92 7,12	10,58 10,75	5,20 5,10		
	67	% Calc. % Tr.	67,95 68,01	6,10 6,13	11,12 10,92	5,47 5,42		
10	68	% Calc. % Tr.	73,54 73,39	8,54 8,67		6,60 6,54	7,55 7,34	
	69	% Calc. % Tr.	70,57 70,32	6,51 6,67	11,16 10,70	5,49 5,20		
15	70	% Calc. % Tr.	71,07 71,32	5,73 5,43	8,99 9,16	6,63 6,59		
	71	% Calc. % Tr.	72,26 72,28	8,08 8,17	7,62 7,39	5,62 5,36		
20	73	% Calc. % Tr.	77,97 77,84	7,05 7,03		6,99 7,01		
	74	% Calc. % Tr.	73,15 73,07	6,96 6,87	7,71 7,60	5,69 5,50		
25	75	% Calc. % Tr.	79,62 79,59	7,54 7,75		5,99 5,87		
	76	% Calc. % Tr.	69,74 70,07	7,49 7,44	8,83 8,67	6,51 6,50		
30	77	% Calc. % Tr.	73,15 72,87	6,96 6,78	7,71 7,62	5,69 5,64		
	78	% Calc. % Tr.	68,42 68,20	6,32 6,42	10,82 11,04	5,32 5,25	6,09 6,39	
35	79	% Calc. % Tr.	76,10 76,04	8,69 8,42		7,10 7,12		
	80	% Calc. % Tr.	73,77 73,98	7,39 7,31	3,76 3,97		6,35 6,50	
	81	% Calc. % Tr.	73,54 73,69	8,54 8,73		6,60 6,63	7,55 7,52	
	82	% Calc. % Tr.	73,93 73,04	8,73 8,70		6,02 6,42	6,91 7,25	

Composé n°		C	H	F	N	S	Cl	Br
5	83	% Calc. % Tr.	67,24 67,19	7,22 7,50	8,51 8,61	6,27 6,42	7,18 7,00	
	84	% Calc. % Tr.	72,85 72,80	6,72 6,67	11,52 11,33	5,66 5,53		
10	85	% Calc. % Tr.	70,85 71,00	6,14 5,91	11,21 11,15	5,51 5,42		
	87	% Calc. % Tr.	73,43 73,48	7,19 7,45	3,87 3,81	5,71 5,69	6,53 6,58	

15

20

25

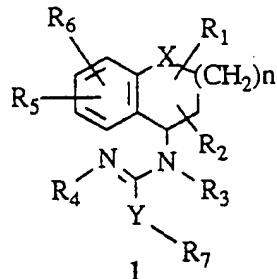
30

35

REVENDICATIONS

1) Dérivés d'amino benzocycloalcanes de formule 1 suivante,

5



10

dans laquelle,

15

X représente les atomes d'oxygène ou de soufre ou le radical $\text{-CH}_2\text{-}$,

n peut prendre les valeurs 1 ou 2,

chacun des radicaux R₁ et R₂ représente indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle, lorsqu'ils sont géminés, les radicaux R₁ et R₂ peuvent aussi former ensemble une chaîne alkylène $-(\text{CH}_2)_m-$ dans laquelle m peut prendre les valeurs 4 ou 5, ou l'un des radicaux R₁ et R₂ a les significations qui viennent d'être définies et l'autre désigne un radical phényle éventuellement substitué par deux substituants au plus qui peuvent chacun désigner indépendamment un atome d'halogène ou un radical alkyle,

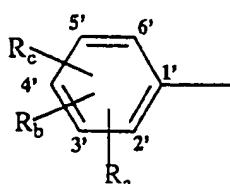
20

R₃ désigne un radical alkyle linéaire de 1 à 12 atomes de carbone, qui lorsqu'il comprend de 1 à 4 atomes de carbone peut éventuellement être substitué en position oméga par des radicaux alkoxy, alkylthio, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, cycloalkyle, morpholino, piperidino ou benzyle lequel peut être éventuellement substitué par un ou deux atomes d'halogène ou radicaux alkyle ou alkoxy ; lorsqu'il comprend de 3 à 7 atomes de carbone, R₃ peut éventuellement contenir une double liaison,

25

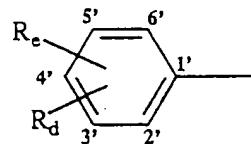
R₄ désigne un radical naphtyl-1 ou -2 ou un radical hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons et à 1 ou 2 hétéroatomes éventuellement fusionné avec un cycle benzénique, et le cas échéant substitué par un atome d'halogène ou par un radical alkyle, R₄ peut aussi désigner un radical phényle de formule,

35



dans laquelle, chacun des substituants R_a , R_b , R_c peut indépendamment représenter l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, ou un radical alkyle ou alkoxy, ou deux des substituants R_a , R_b , R_c peuvent avoir les significations qui viennent d'être définies et le troisième représente un radical N,N-dialkylamino ou le groupe trifluorométhyle, ou deux des substituants R_a , R_b , R_c forment ensemble une chaîne alkylène de 3 à 5 atomes de carbone dont l'un deux peut éventuellement être remplacé par un atome de soufre ou d'oxygène,

chacun des substituants R_5 et R_6 peut indépendamment représenter l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, ou des radicaux alkyle ou alkoxy ou l'un des substituants R_5 et R_6 peut avoir les significations qui viennent d'être définies et l'autre représente un radical cycloalkyle, un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons et à 1 ou 2 hétéroatomes éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un radical alkyle ou alkoxy, ou désigne un radical de formule,



dans laquelle chacun des substituants R_d et R_e peut indépendamment représenter l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, ou des radicaux alkyle ou alkoxy, ou l'un d'eux désigne le radical trifluorométhyle et l'autre l'hydrogène, R_d et R_e peuvent aussi former ensemble une chaîne alkylène de 3 à 5 atomes de carbone dont l'un d'eux peut éventuellement être remplacé par un atome de soufre ou d'oxygène,

Y représente les atomes d'oxygène ou de soufre,

R_7 désigne l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

sous formes diastéréoisomères, énantiomères, racémates et tautomères,

ainsi que leurs sels notamment leurs sels pharmacologiquement acceptables,

sous réserve que lorsque X représente un atome d'oxygène, $n=2$, et Y représente un atome d'oxygène ou de soufre, chacun des substituants R_1 à R_7 n'aient pas les significations suivantes :

- R_1 et R_2 : hydrogène, alkyle de C_1 à C_4 , et lorsqu'ils sont géminés, une chaîne alkylène $-(CH_2)_m-$ avec $m = 4$ ou 5 ,

- R_3 : alkyle,

- R_4 : un groupement phényle monosubstitué par un atome d'halogène, un radical alkyle ou alkoxy,

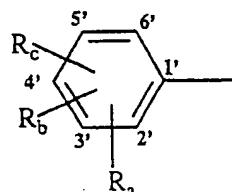
- R_5 et R_6 : hydrogène

- ou R_5 : hydrogène et R_6 en position -8 : Cl ou CF_3 ,

- ou R_5 en position -7 = alkyle ou cycloalkyle et R_6 hydrogène

5 2) Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que les substituants R_1 et R_2 sont identiques et représentent les atomes d'hydrogène ou des radicaux alkyle géminés, R_3 représente un radical alkyle linéaire de 5 à 8 atomes de carbone, les radicaux : cyclohexyle, cycloheptyle, cyclopentyl-2-éthyle, cyclohexyl-3-propyle, n.propyloxy-3-propyle, n.butyloxy-3-propyle, hexène-5-yile, heptène-5-yile et octène-5-yile, R_4 désignant un radical de formule,

10



15

dans laquelle, R_a , R_b , R_c représentent indépendamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle ou méthoxy ou les atomes de chlore ou de fluor

3) Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que,

A) X désigne un atome d'oxygène ou de soufre, $n=1$ ou 2, R_1 et R_2 désignent chacun un atome d'hydrogène, R_3 désigne un radical alkyle linéaire de 5 à 8 atomes de carbone, éventuellement monoinsaturé ou un radical alkoxyalkyle tel que défini précédemment, Y est l'atome d'oxygène et R_7 représente l'atome d'hydrogène.

B) X , R_1 , R_2 , R_3 , Y et R_7 ont les significations immédiatement définies ci-dessus en A), R_4 représente un radical phényle substitué en position -2' ou -4' par un radical alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ou par un atome de chlore ou de fluor et R_5 désigne un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone ou cycloalkyle en position -7 lorsque $n=1$ ou en position -8 lorsque $n=2$ et R_6 représente l'hydrogène.

C) X , n , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , Y et R_7 ont les significations immédiatement définies ci-dessus en B), et R_5 désigne un atome d'halogène en position -6 ou -7 lorsque $n=1$ et en position -7 ou -8 lorsque $n=2$.

D) X , n , R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , Y et R_7 ont les significations définies en B) R_4 désigne un radical phényle substitué en position -2' et -4' ou en position -2' et -3' par un radical alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ou par un atome de chlore ou de fluor et R_5 désigne un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone en position -6 ou -7 lorsque $n=1$ ou en position -7 ou -8 lorsque $n=2$.

E) X , n , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , Y et R_7 ont les significations définies en D) et R_5 désigne un atome d'halogène en position -6 ou -7 lorsque $n=1$ et en position -7 ou -8 lorsque $n=2$

F) X, n, R₁, R₂, R₃, R₄, Y et R₇ ont les significations définies dans l'un des deux groupes B) et D) ci-dessus, R₅ et R₆ désignent chacun un atome de chlore ou de fluor ou un radical alkyle en position -6 et -7 ou en position -7 et -8 lorsque n = 1 et en position -7 et -8 ou en position -8 et -9 lorsque n=2

5 G) X, n, R₁, R₂, R₃, R₄, Y et R₇ ont les significations définies ci-dessus dans l'un des groupes B) ou D), R₅ désigne les radicaux : phényle, thiényle -2 ou -3, fluoro-3-, fluoro-4- ou difluoro-3,4-phényle en position -7 lorsque n = 1 ou en position -8 lorsque n = 2 et R₆ représente l'hydrogène.

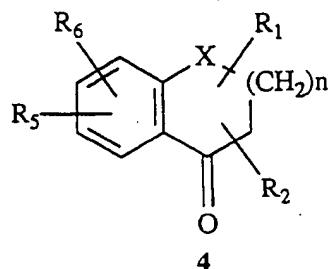
10 4) Composés selon la revendication 3 caractérisés en ce que X représente l'oxygène et n=2.

15 5) Composés selon la revendication 1 nommés :
 N₁-(difluoro-2,4-phényl)-N₂-n.heptyl-N₂-(tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5) urée ;
 N₁-(difluoro-2,4-phényl)-N₂-n.heptyl-N₂-(dihydro-3,4-2H-benzothiopyrannyl-4) urée ;
 N₁-(difluoro-2,4-phényl)-N₂-n.heptyl-N₂-(tétrahydro-2,3,4,5-méthoxy-8-benzoxépine-1-yl-5) urée ; N₁-(chloro-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.heptyl urée ; N₁-(dichloro-2,4-phényl)-N₂-n.heptyl-N₁-(tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₁-n.heptyl-N₂-(difluoro-2,4-phényl) urée ; N₁-(fluoro-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.heptyl urée ; N₁-(fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.heptyl urée ; N₁-(difluoro-2,4-phényl)-N₂-(tétrahydro-2,3,4,5-méthyl-8-benzoxépine-1-yl-5) urée ; N₁-(chloro-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(fluoro-2-phényl)-N₁-n.heptyl urée ; N₁-(fluoro-3-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.heptyl urée ; N₁-(difluoro-2,4-phényl)-N₂-(phényl-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-n.heptyl urée ; N₁-(fluoro-4-phényl)-7-dihydro-3,4-2H-benzo (b) pyrannyl-4)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.heptyl urée ; N₁-(tétrahydro-2,3,4,5-méthyl-8-benzoxépine-1-yl-5)-N₁-n.heptyl-N₂-(méthyl-2-phényl) urée ; N₁-(fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.octyl urée ; N₁-(fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.hexyl urée ; N₁-(fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-n.pentyl urée ; N₁-(fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₁-n.heptyl-N₂-(méthyl-2-phényl) urée ; N₁-(éthyl-2-phényl)-N₂-(tétrahydro-2,3,4,5-méthyl-8-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-n.heptyl urée ; N₁-(éthyl-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₁-n.heptyl-N₂-(méthyl-2-phényl) urée ; N₁-(n.butyloxy-3-propyl)-N₁-(fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl) urée ; N₁-(fluoro-4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)-N₂-(difluoro-2,4-phényl)-N₁-(n.propyloxy-3-pro-

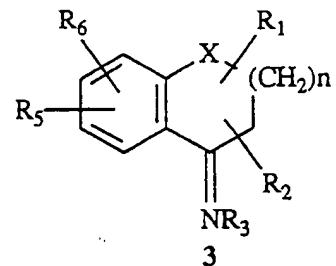
pyl) urée ; N_1 -n.heptyl- N_1 -(dihydro-3,4-méthyl-7-2H-benzo (b) pyrannyl-4)- N_2 - (méthyl-2-phényl) urée ; N_1 -(difluoro-2,4-phényl)- N_2 -n.heptyl- N_2 -(dihydro-3,4-2H-benzo (b) pyrannyl-4) urée ; N_1 -(difluoro-2,4-phényl)- N_2 -n.heptyl- N_2 -(tétrahydro-2,3,4,5-(thiényl-2)-8-benzoxépine-1-yl-5) urée ; N_1 -(difluoro-2,4-phényl)- N_2 -((difluoro-2,4-phényl)-8-tétrahydro-2,3,4,5-benzoxépine-1-yl-5)- N_2 -n.heptyl urée.

6) Procédés de préparation des composés de formule 1 tels que définis à la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils comportent au moins,

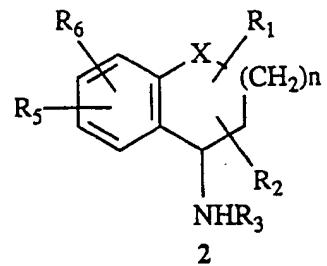
a) la réaction d'un composé de formule générale 4 avec une amine R_3NH_2 ,



b) la réduction d'une imine de formule 3,



c) la condensation d'un isocyanate ou d'un isothiocyanate avec une amine de formule générale 2,



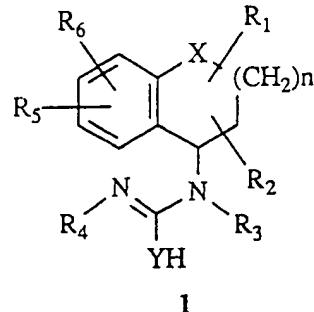
et le cas échéant,

d) l'alkylation par un halogénure d'alkyle d'un composé de formule générale 1 dans laquelle R₇ désigne l'atome d'hydrogène.

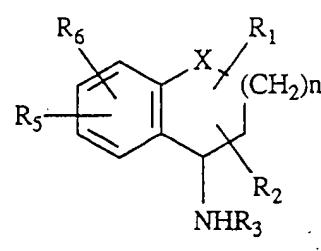
7) Composés intermédiaires dans la préparation des composés de formule générale

1 tels que définis à la revendication 1, représentés par les formules générales 1, 2, 3, et 4 suivantes à l'exception de ceux des composés connus de formule générale 4 dans laquelle X représente O ou CH₂ et n=1 :

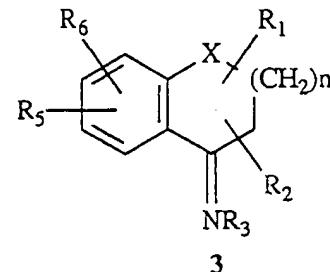
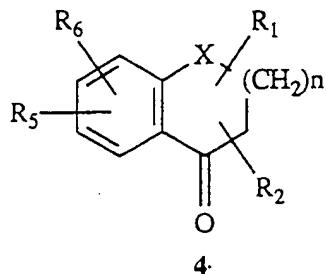
5



10



15



20

8) Procédés de préparation des composés intermédiaires dans la préparation des composés selon l'invention caractérisés en ce qu'ils comportent le traitement d'un phénate ou d'un thiophénate par une butyrolactone ou par un acide propanoïque ou butanoïque oméga halogénés suivi de la cyclisation de l'acide ainsi obtenu ou de l'halogénure correspondant par un agent déshydratant ou par un catalyseur de Lewis ou encore le traitement d'un ortho acétyl thiophénol par une cétone en présence d'une amine cyclique secondaire.

25

9) Compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elle comportent une quantité efficace d'au moins un composé de formule 1 tel que défini à la revendication 1 y compris les composés de formule 1 dans laquelle lorsque X représente un atome d'oxygène, n=2 et Y représente un atome d'oxygène ou de soufre, chacun des substituants R₁ à R₇ peut avoir les significations suivantes :

30

- R₁ et R₂ : hydrogène, alkyle de C₁ à C₄, et lorsqu'ils sont géminés, une chaîne alkylène -(CH₂)_m- avec m=4 ou 5,

35

- R₃ : alkyle,

- R₄ : un groupement phényle monosubstitué par un atome d'halogène, un radical alkyle ou alkoxy.

- 49 -

- R₅ et R₆ : hydrogène
- ou R₅ : hydrogène et R₆ en position -8 : Cl ou CF₃
- ou R₅ en position -7 : alkyle ou cycloalkyle et R₆ : hydrogène, en mélange à un excipient pharmaceutiquement acceptable.

5 10) Médicaments, notamment à activité hypolipidémiant, anti-athéromateuse ou utilisables pour le traitement des troubles neuro-vasculaires liés à la maladie diabétique, selon la revendication 9 sous forme d'unité de dosage dans laquelle chaque unité de dosage contient de 10 à 500 mg de principe actif en mélange à un excipient pharmaceutiquement acceptable.

10

15

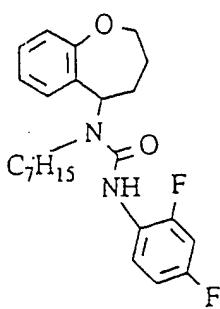
20

25

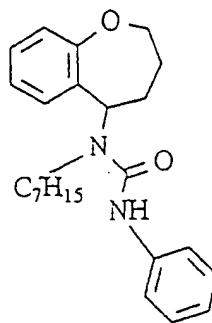
30

35

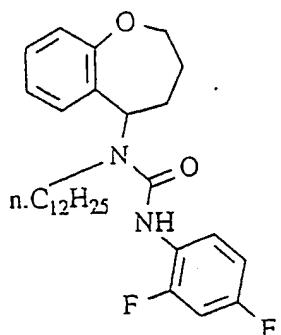
1/11



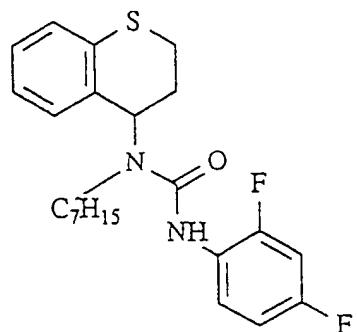
Composé n°1



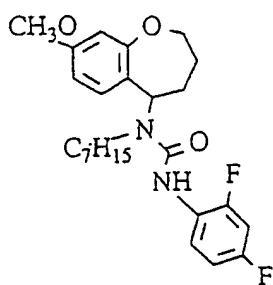
Composé n°2



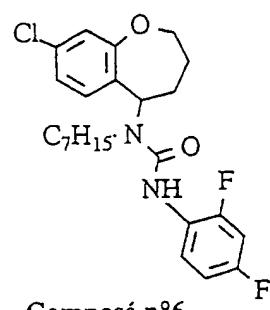
Composé n°3



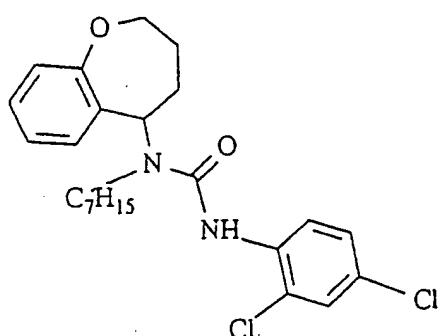
Composé n°4



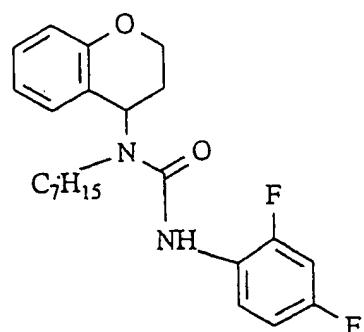
Composé n°5



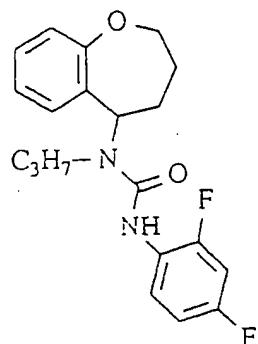
Composé n°6



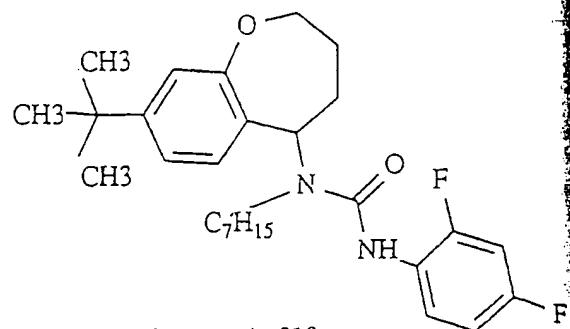
Composé n°7



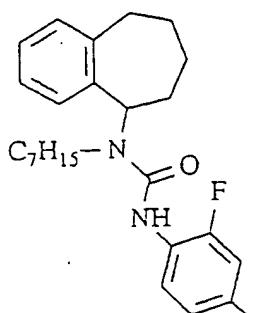
Composé n°8



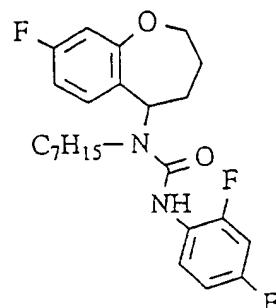
Composé n°9



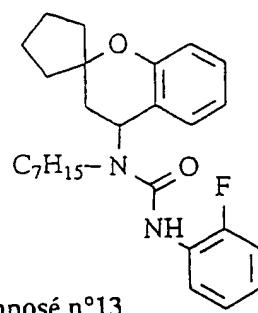
Composé n°10



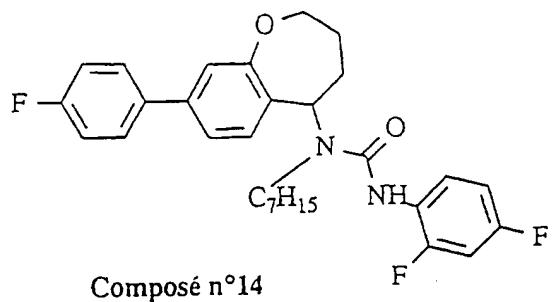
Composé n° 11



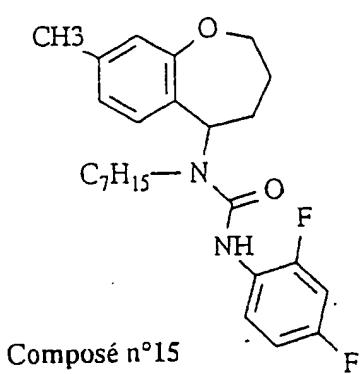
Composé n°12



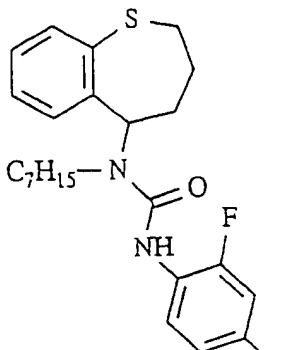
Composé n°13



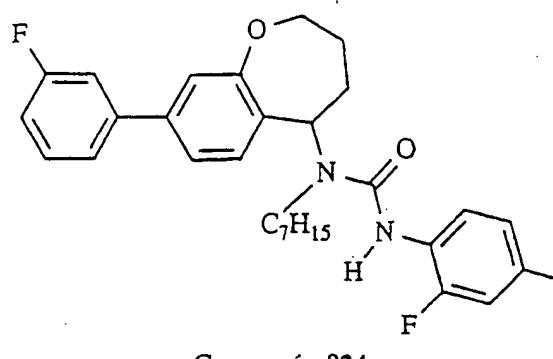
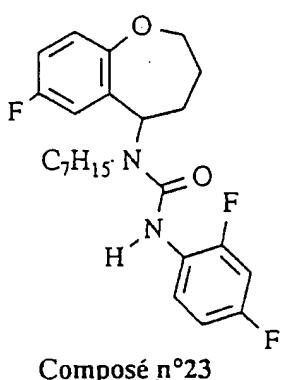
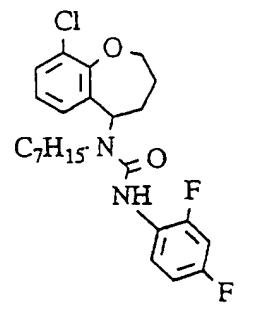
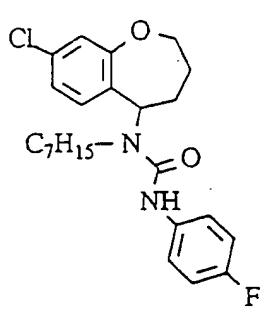
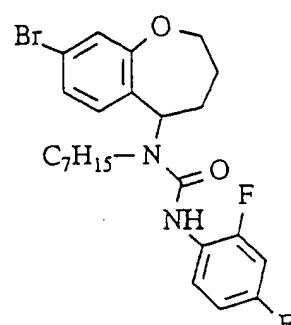
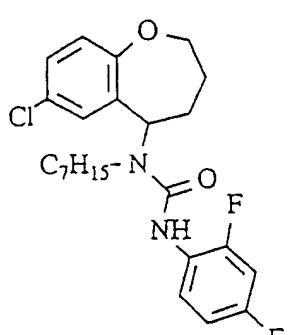
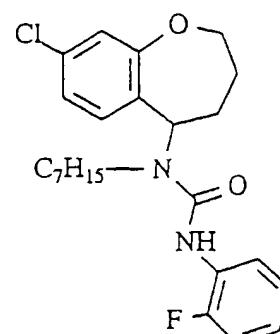
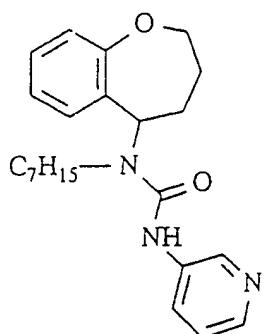
Composé n°14

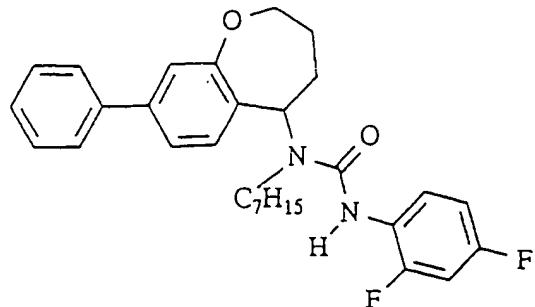


Composé n°15

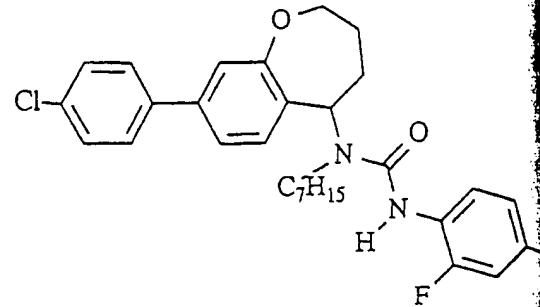


Composé n°16

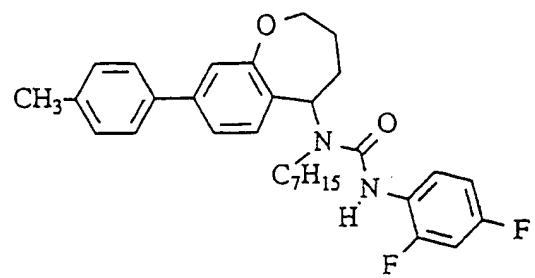




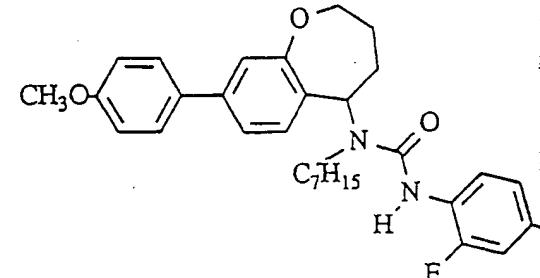
Composé n°25



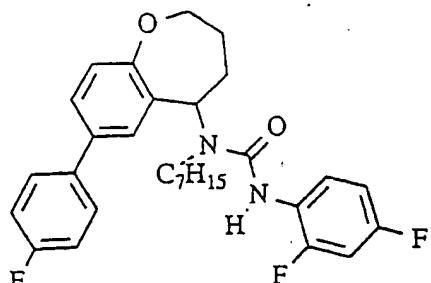
Composé n°26



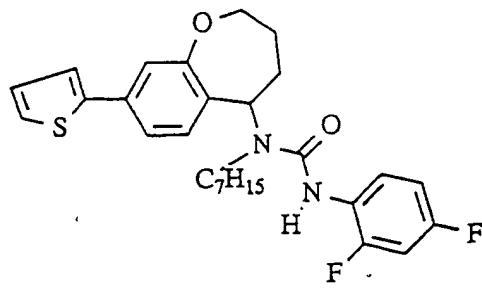
Composé n°27



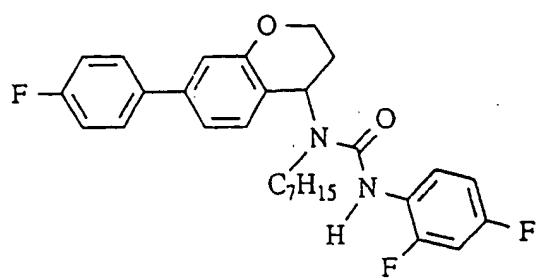
Composé n°28



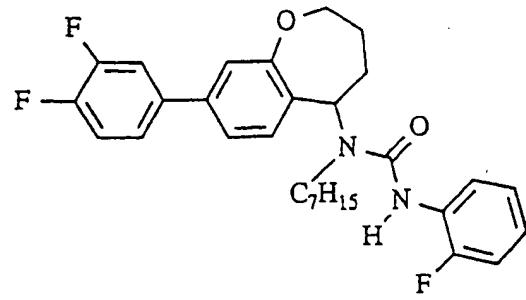
Composé n°29



Composé n°30

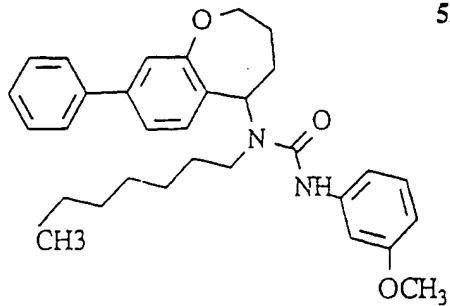


Composé n°31

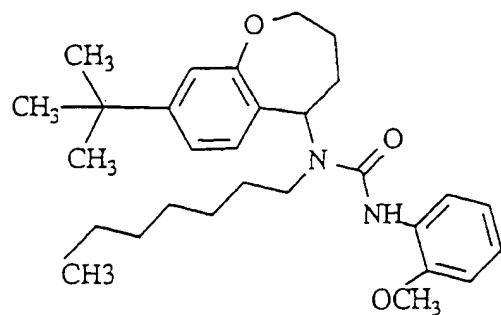


Composé n°32

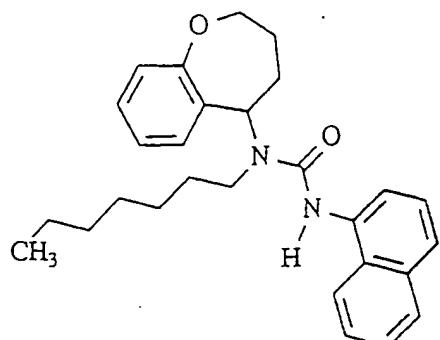
5/11



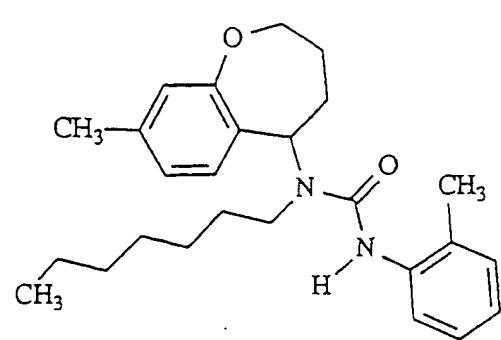
Composé n°33



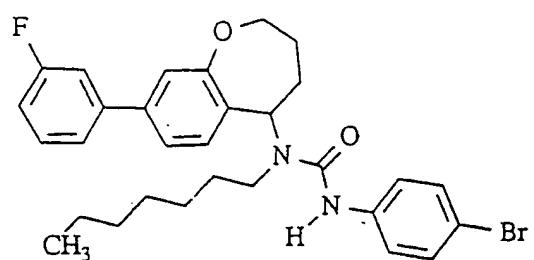
Composé n°34



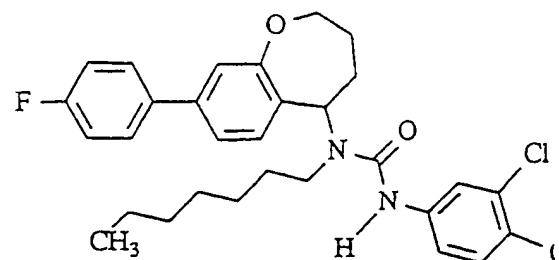
Composé n°35



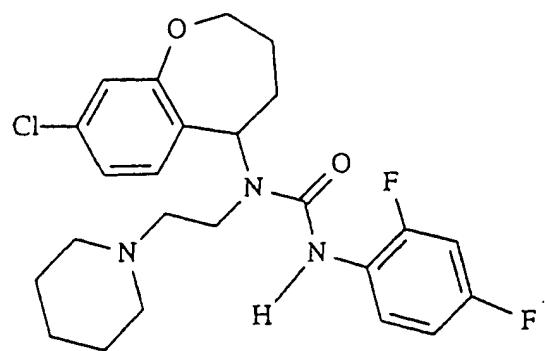
Composé n°36



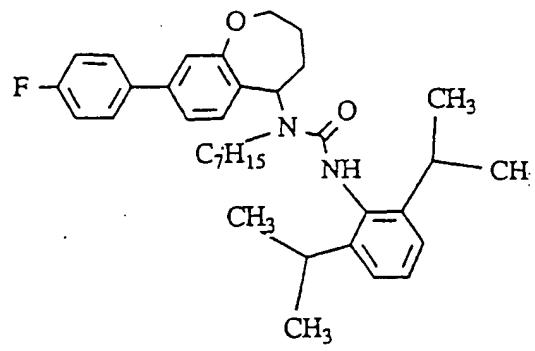
Composé n°37



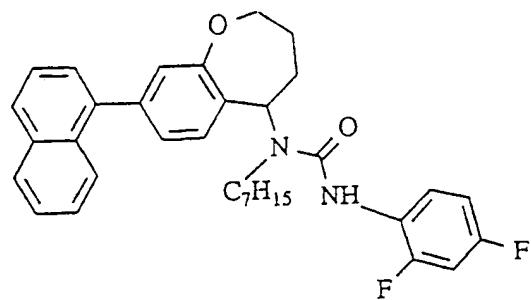
Composé n°38



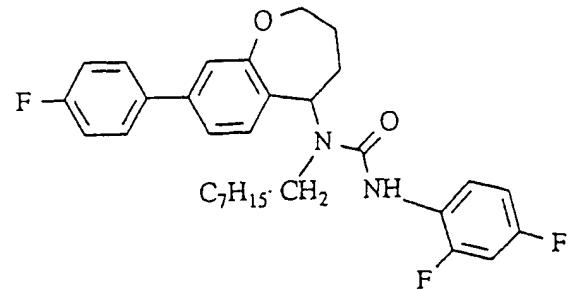
Composé n°39



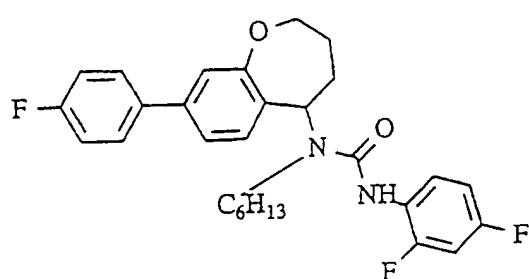
Composé n°40



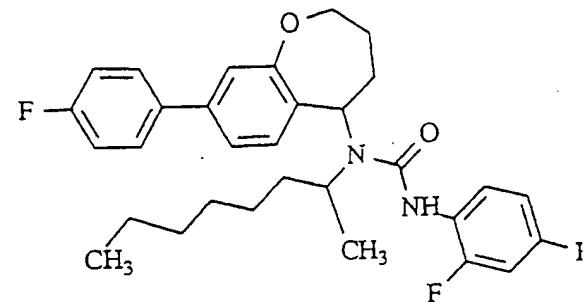
Composé n°41



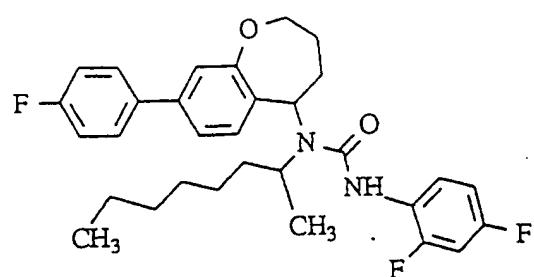
Composé n°42



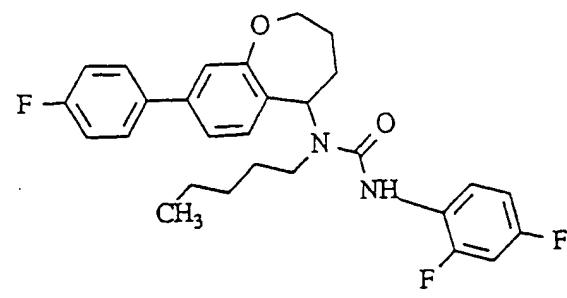
Composé n°43



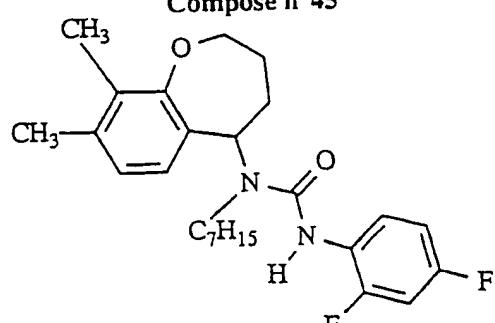
Composé n°44



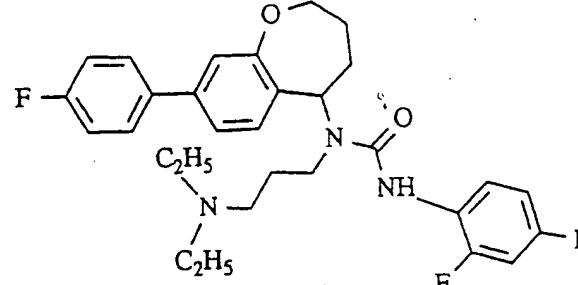
Composé n°45



Composé n°46

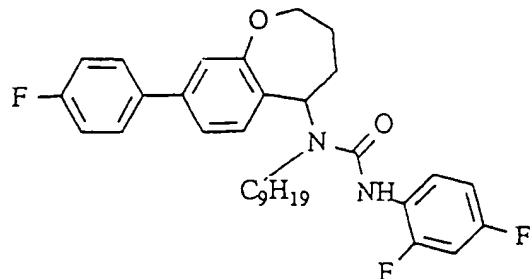


Composé n°47

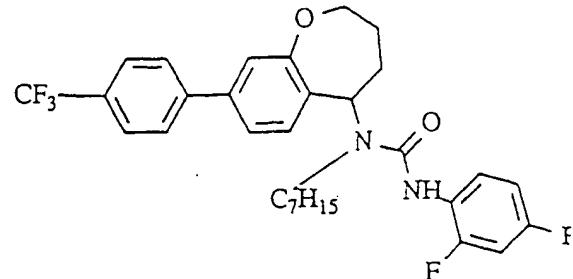


Composé n°48

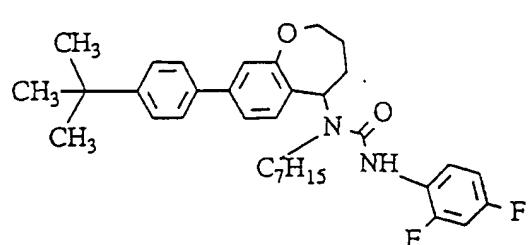
7/11



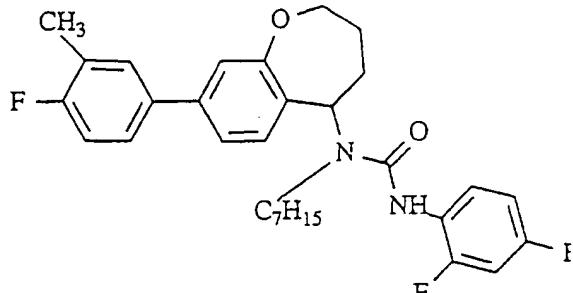
Composé n°49



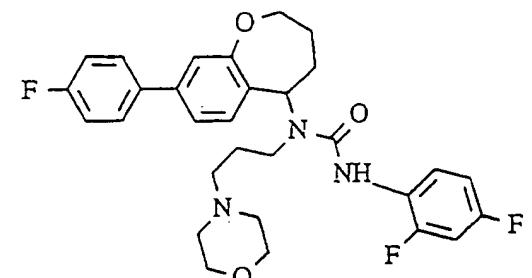
Composé n°50



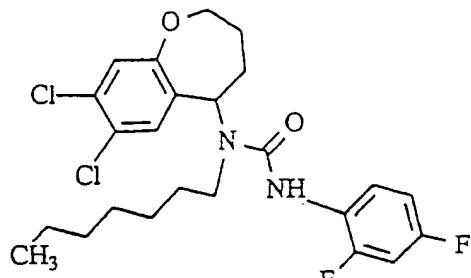
Composé n°51



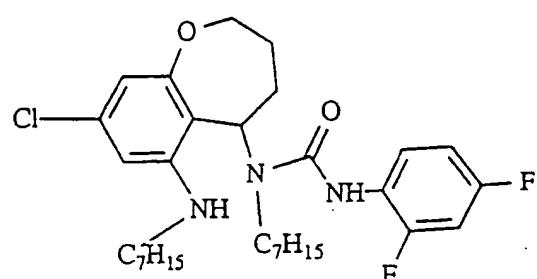
Composé n°52



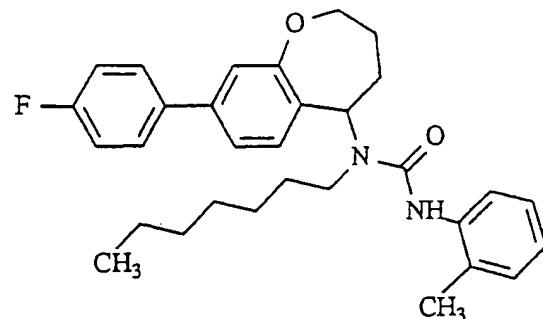
Composé n°53



Composé n°54

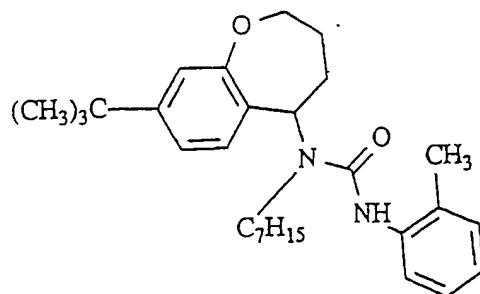


Composé n°55

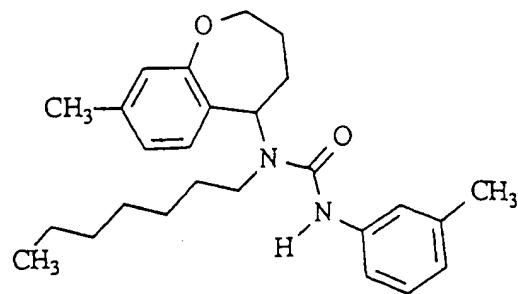


Composé n°56

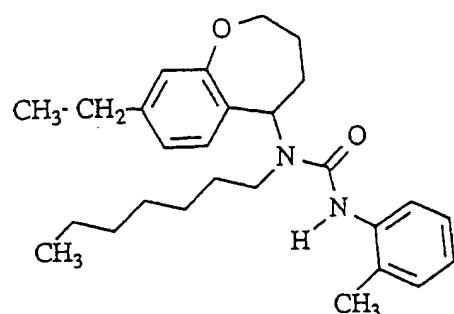
8/11



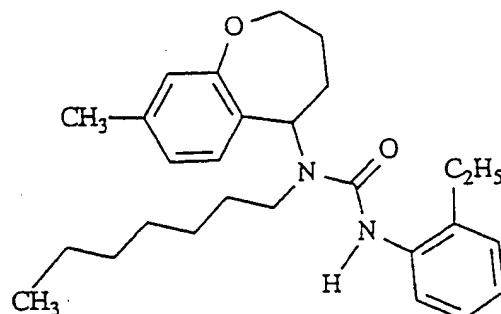
Composé n°57



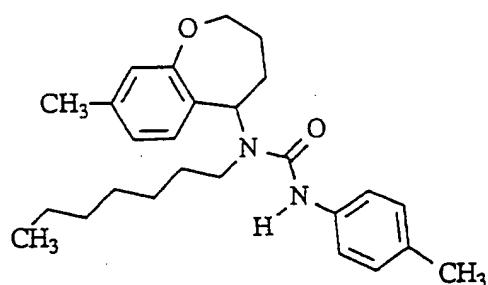
Composé n°58



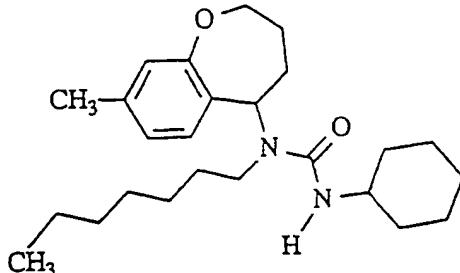
Composé n°59



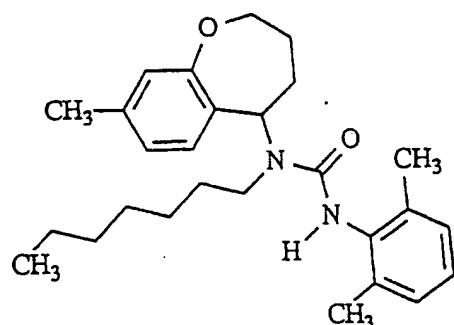
Composé n°60



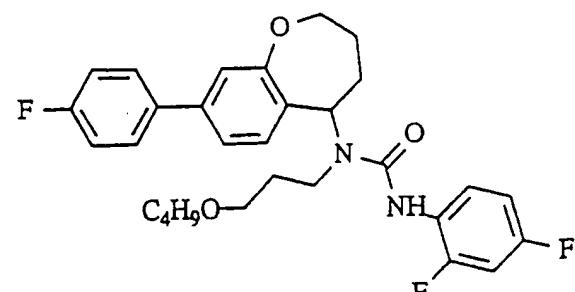
Composé n°61



Composé n°62

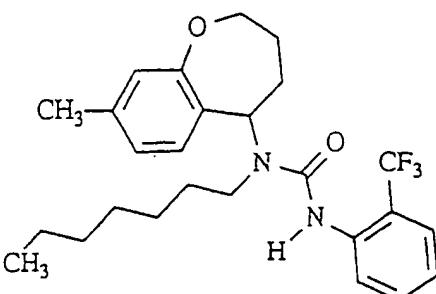


Composé n°63

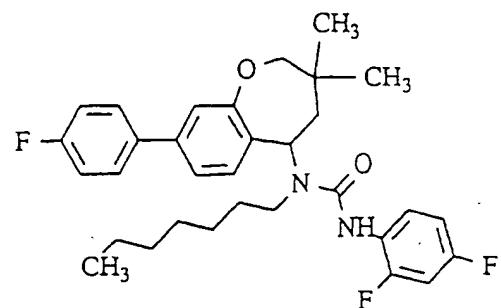


Composé n°64

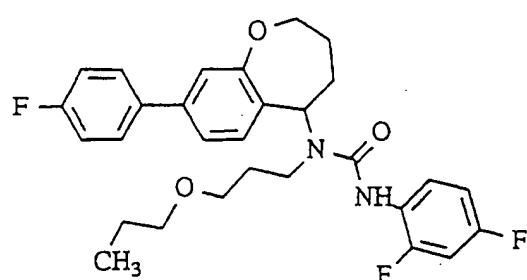
9/11



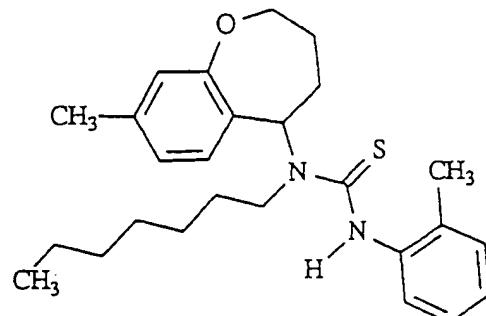
Composé n°65



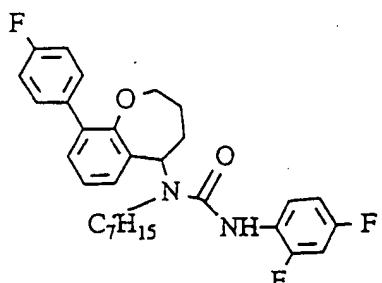
Composé n°66



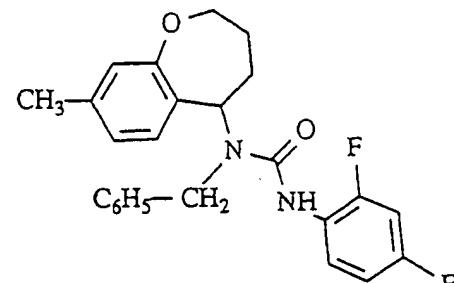
Composé n°67



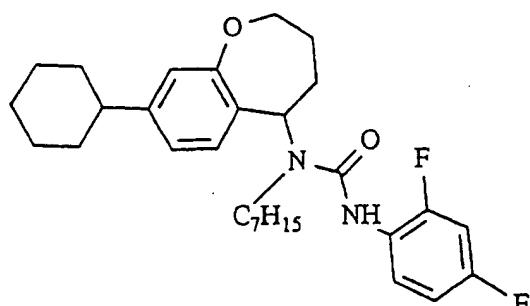
Composé n°68



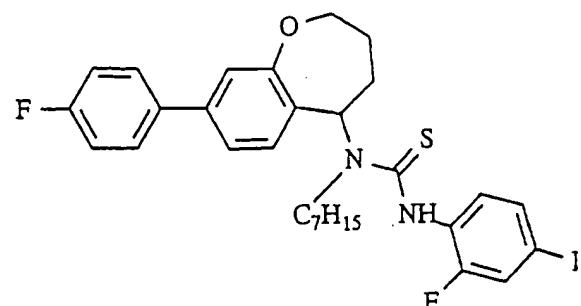
Composé n°69



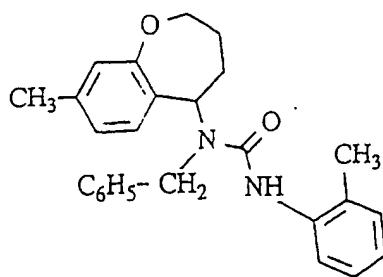
Composé n°70



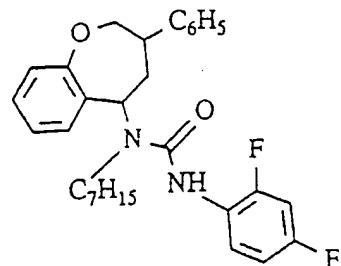
Composé n°71



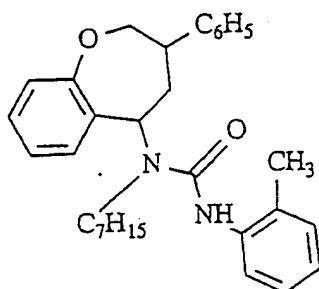
Composé n°72



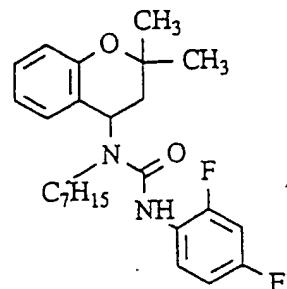
Composé n°73



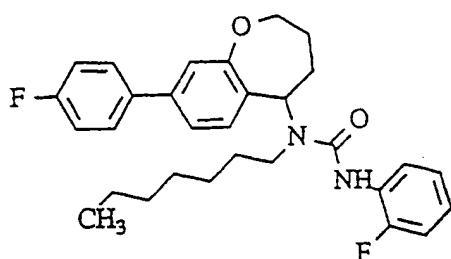
Composé n°74



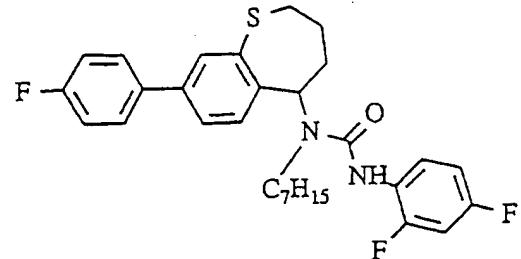
Composé n°75



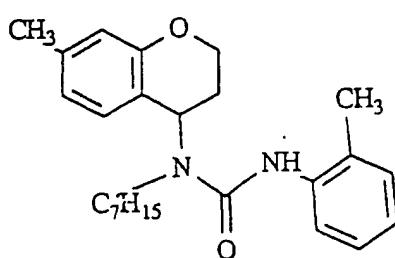
Composé n°76



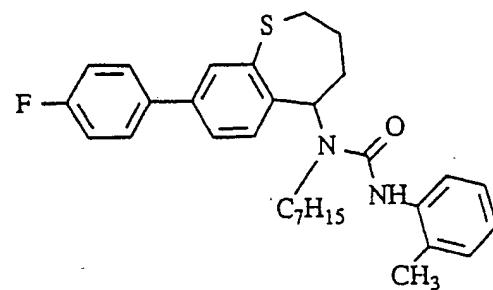
Composé n°77



Composé n°78

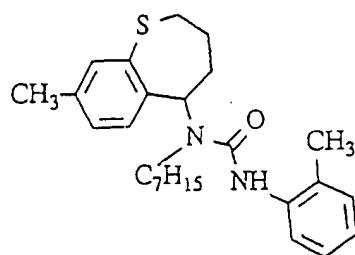


Composé n°79

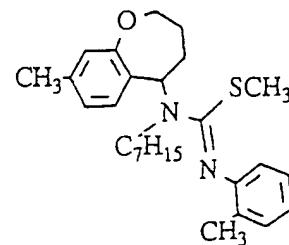


Composé n°80

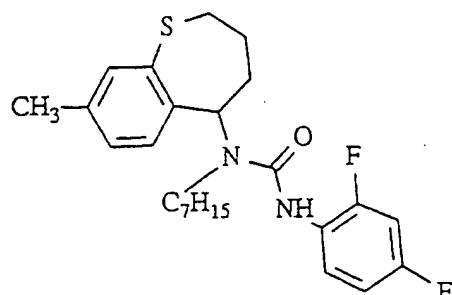
11/11



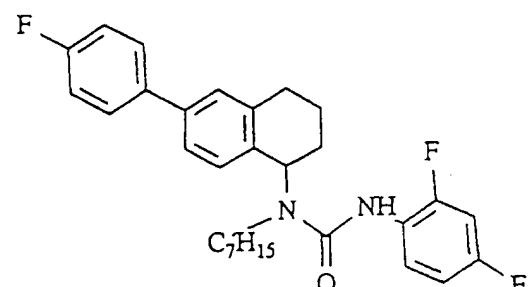
Composé n°81



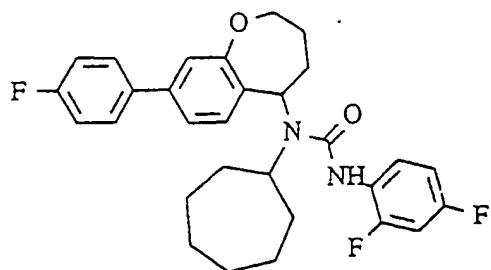
Composé n°82



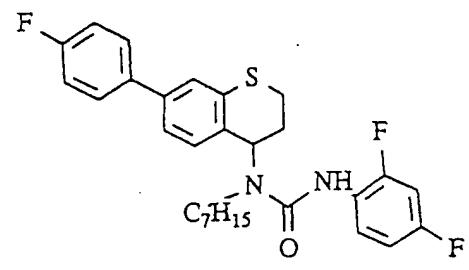
Composé n°83



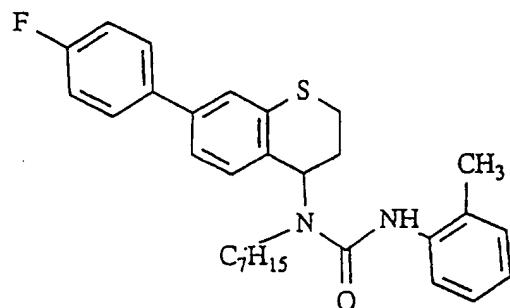
Composé n°84



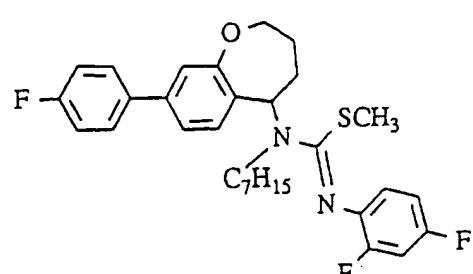
Composé n°85



Composé n°86



Composé n°87



Composé n°88

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheFR 9005528
FA 441157

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	EP-A-0 126 367 (BEECHAM) * Page 24, exemple 3; revendications * ---	1,2,6,7 ,9,10
A	EP-A-0 250 077 (BEECHAM) * Pages 1-4; page 9, revendications * ---	1,2,6- 10
X	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY (C), 1971, pages 2252-2260, Londres, GB; D. HUCKLE et al.: "4-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepi n-5-ols, 4-amino-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzothieipi n-5-ols, and related compounds" * Pages 2252,2255 *	7,(4)
X	DE-B-1 037 465 (Dr. D. LAMPARSKY) * Colonnes 1-4 *	7,(4)
X	FR-A-2 244 491 (C.E.R.P.H.A.) * Pages 2-10 *	7,(4)
X	GB-A- 758 313 (SCHERING) * Pages 1-4 *	7,(4)
X	FR-A-2 526 428 (C. ERBA) * Pages 1-7; pages 19-32 *	7,(2)
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 67, 1967, pages 6915-6916, résumé no. 73477d, Columbus, Ohio, US; A.B. SEN et al.: "Potential amebicides", & J. INDIAN CHEM. SOC., 43(7), 521-5 (1966) * Résumé *	7,(2)
X	FR-A-1 584 755 (S.I.F.A.) * Pages 1,9 *	7,(2)
		-/-
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C 07 D 311/00 C 07 D 335/00 C 07 D 313/08 C 07 D 337/08 C 07 D 409/04 C 07 C 275/00
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
14-01-1991		FRANCOIS J.C.L.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheFR 9005528
FA 441157

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendications concerées de la demande examinée
X	EP-A-0 001 428 (BAYER) * Pages 13-19; pages 40-49 *	7, (2)
DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)		
Date d'achèvement de la recherche 14-01-1991		Examinateur FRANCOIS J.C.L.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..& .. : membre de la même famille, document correspondant		